

**مؤسسه انتشاراتے**

**پارسياندانش**

**مجموعه آموزشی**

**پذیرش دستیار تخصصی**

## **درسنامه پاتولوژی**

بر اساس

۲۰۱۸

استاد:

**دکتر شفیقہ عسگری**

متخصص پاتولوژی - فلوشیپ سیتوپاتولوژی علوم پزشکی تهران



**پارسياندانش**

## شناسنامه کتاب

عنوان و نام پدیدآور: درسنامه پاتولوژی بر اساس راینز ۲۰۱۸ / تألیف: کمیته علمی موسسه انتشاراتی پارسیان دانش

مشخصات نشر: تهران: رنگین قلم ، ۱۴۰۰

مشخصات ظاهری: ۱۵۵ ص: جدول

فروخت: مجموعه آموزشی پذیرش دستیار تخصصی

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۷۲۸۷-۰۷-۴ قیمت: ۱۶۹۰۰۰ ریال

و ضعیت فهرست نوبتی: فیبا

یادداشت: کتاب حاضر براساس کتاب "Robbins basic pathology, 10th ed, 2018" به ویراستاری وینی کومار، ابولعباس، جان استر است.

عنوان دیگر: اصول پاتولوژی عمومی.

موضوع: آسیب شناسی

شناسه افزوده: Pathology

شناسه افزوده: کومار، وینی، ۱۹۴۴-م

Kumar, vinay

شناسه افزوده: عباس، ابول ک.

Abbas, Abul K

شناسه افزوده: استر، جان سی

Aster, Jon C

شناسه افزوده: راینز، استنلی لئونارد، ۱۹۱۵-م.. اصول پاتولوژی عمومی

شناسه افزوده: انتشارات پارسیان دانش

رد بندی کنگره: RB 111

رد بندی دیوی: ۶۱۶/۰۷

شماره کتابشناسی ملی: ۸۵۶۲۲۶۲

ISBN: 978-964-7287-07-4



789647

287074

عنوان: درسنامه پاتولوژی بر اساس راینز ۲۰۱۸

تألیف: کمیته علمی موسسه انتشاراتی پارسیان دانش

ناشر: رنگین قلم

نوبت چاپ: اول - ۱۴۰۰

شماره تا: ۱۰۰۰ جلد

ویراست: اول

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۷۲۸۷-۰۷-۴

قیمت: ۱۶۹۰۰۰ ریال

نشانی: تهران، سعد خندان، تقاطع شریعتی، ضلع شمال غربی، ساختمان ۱۰۰۰، بلوک ۳، واحد ۳

تلفن: ۲۲۸۸۱۱۶۲، ۲۲۸۸۱۱۶۱

دورنگار: ۲۲۸۸۱۱۶۳

کانال تلگرام: telegram.me/Parsiandanesh

سایت: www.Parsiandanesh.com

## بسمه تعالی

«ما برآئیم که بهترین ها را به شما ارائه دهیم تا در موفقیت شما سهیم باشیم»

### سخنی با همکاران گرامی؛

موسسه انتشاراتی پارسیان دانش بیش از ۲۰ سال تجربه در آموزش دروس پژوهشی و برگزاری کلاس‌های آمادگی آزمون‌های پیش‌کارورزی و دستیاری، امروزه با استفاده از روش‌های نوین و برنامه ریزی‌های منحصر به فرد، مجموعه ای کامل از کلاس، کتاب، آزمون، فلش کارت، فیلم، صوت، خلاصه و بسته های مشاوره و برنامه ریزی جهت پژوهشکار و دانشجویان عزیز پژوهشکار فراهم نموده است. واقعیت‌های آزمون دستیاری، از جمله حجم بالای مطالب متون پژوهشکار، دشواری‌های مطالعه منابع اصلی، پرغلط بودن ترجمه‌ها و رقابت بالا در آزمون باعث شده مخصوصاً در سالهای اخیر کسب رتبه بالا و دستیابی به رشته دلخواه در آزمون دستیاری آسان نباشد. استادی کمیته علمی موسسه پارسیان دانش با تجربه خود به داوطلبان کمک می‌کند فهم راحت تری در دروس داشته باشند و بتوانند مطالب را راحت تر به ذهن بسپارند و مجموعه کتابهای ضروریات دستیاری به همراه فیلم تدریس استادی مطالب را تثبیت اولیه می‌کند.

یکی از مسائلی که موسسه های انتشاراتی را در ایران همیشه با جالش و خسارت روپرتو کرده کبی غیرقانونی محتوای علمی بوده که نه تنها انگیزه استادی را جهت نگارش و تدریس کم می کند بلکه باعث کاهش کیفیت کتب می‌شود. خرید کتاب از منابع اصلی باعث می‌شود کیفیت محصولات و محتوای علمی تولیدی هم روز به روز بالا رفته و بتوانیم خدمات متنوع تری به شما ارائه دهیم. امیدوارم بتوانیم روز به روز با ارتقای محصولات در خدمت شما فرهیختگان و آینده سازان پژوهشکار کشورمان باشیم.

مدیریت پارسیان دانش

### "همراه شما هستیم تا موفقیت"

### ویژگی‌های این کتاب (جزوه) که در اختیار شماست:

- (۱) حجم مناسب جزوای با قابلیت تکرار و مرور سریع
- (۲) جامیت علمی، کامل و کافی طوری که نیاز همکاران از رجوع به text یا ترجمه‌ها و خلاصه‌های دیگر مرتყع می‌شود.
- (۳) تلفیق و دسته‌بندی ویدیو‌های تدریس شده استادی با کتاب
- (۴) فونت مناسب نوشهای جزو با تأکیدات در موارد با اهمیت وجود جداول والگوریتم‌های مهم جهت تسهیل در یادگیری
- (۵) رعایت تسلسل و توالی منطقی مطالب
- (۶) استفاده از مثال و اشکال مورد سؤال منطبق بر ویدیوی تدریسی
- (۷) مشخص شدن مطالب و تغییرات جدید بر حسب رفرنس
- (۸) استفاده از جمله بندی روان جهت درک راحت‌تر و مرور سریعتر
- (۹) استفاده از سوالات پرسه اینترنتی، دستیاری و ارتقای سالهای گذشته و سوالات تأییفی استادی به صورت یک مجموعه تست همراه
- (۱۰) ارائه مجموعه خلاصه در خلاصه از همین جزو جهت مرور هفتنه‌ی آخر

«آنچه برو تو سودمند است، در حصولش اراده کن، پایداری و استقامت نما و از پروردگاری کمک بخواه»  
«حضرت رسول اکرم(ص)»

**هرگونه کپی برداری از این مجموعه غیرقانونی و همراه با عدم رضایت شرعاً است**

**ولامتحلفین بر خود قانونی خواهد شد**

مدیر علمی پارسیان دانش دکتر علی محمد فخر یاسری

### «فتواهی از مراجع تقلید در صوره کپی کردن»

سؤال: آیا کپی کردن کتابهایی که در حوزه‌ی پژوهشکار به صورت ترجمه یا تلخیص از منابع مختلف و بر مبنای تدریس استادی داخلی است، در صورتی که بداییم مولف و مدرس و ناشر رضایت ندارد، مجاز است؟

پاسخ:

بسم الله الرحمن الرحيم

کد ره گیری: ۹۲-۰۲-۲۸-۹۸

با اهداء سلام و تحييت:

«در مورد کپی رایت، این کار جز با رضایت تولید کنندگان اصلی آن جایز نیست، مگر، در صورتی که از کفار حربی باشند!!»

## آشنایی با سامانه آزمونهای آزمایشی پارسیان دانش

همکار گرامی  
با سلام؛

مفتخریم که شروع خدمت نوین دیگری از آموزشگاه عالی آزاد پارسیان دانش (رشته های پژوهشی) را اعلام میداریم. سامانه آزمون های آزمایشی پارسیان دانش با هدف سنجش داوطلبان آزمون های مختلف پژوهشی، پیش از برگزاری آزمون رسمی توسط وزارت بهداشت طراحی گردیده است. با توجه به امکان حضور داوطلبان از سراسر کشور در آزمون های هفتگی، این سامانه **قابلیت سنجش داوطلبان و مقایسه آنها** را به واقعی ترین شکل ممکن فراهم میسازد. توجه به این نکته مهم است که برای رسیدن به حداکثر دقیقت در ارزیابی خود می بایست تا حداکثر ممکن به صورت **پیوسته و هر هفته** در این آزمونها شرکت نمایید و برآیند کلی نتیجه آزمون های شما (نمودار پایش و کاتاگم) به کل آزمون ها) بهترین معیار جهت سنجش وضعیت شما در مقایسه با سایر داوطلبان می باشد. خواهشمند است به نکات زیر توجه فرمائید.

۱- هر هفته شما میتوانید در بازه **(زمانی دو (۴۸ ساعته)** در روزهای پنجشنبه و جمعه در آزمون هفتگی شرکت کنید بنابرین در هر ساعتی از شباهنگی روز که برای شما مناسب تر است، شما میتوانید آزمون را شروع نمایید.

۲- به محض شروع آزمون می بایست آنرا تا پایان ادامه دهید (بسته به زمان آزمون ۳۰۰-۳۰ دقیقه) و امکان توقف آن وجود ندارد.

۳- بلافضله پس از پایان هر آزمون، شما می توانید درصد پاسخگویی و پاسخهای درست و غلط را ملاحظه فرمائید.

۴- برای مقایسه خود با متوسط درصد پاسخگویی سایر همکاران باید تا پایان مدت برگزاری آزمون صبر کنید. سپس میتوانید درصد پاسخگویی خود را با متوسط درصد پاسخگویی سایر همکاران و همچنین با متوسط درصد پاسخگویی ۵ درصد اول کاربران مقایسه نمایید.

۵- آزمونهای جامع از این پس انصرافاً به صورت online برگزار خواهد شد.

۶- توجه داشته باشید که در صورتیکه در تاریخ مربوطه به هرآزمون، مثلا آزمون جامع یک که در تاریخ ۱۳۹۸/۰۸/۳۰ برگزار خواهد شد، به آزمون وارد شوید و آن را پاسخ دهید، در آینده میتوانید سوالات و توضیحات را مشاهده نمایید، اما در صورت عدم ورود به آزمون در تاریخ مقرر، شما نمی توانید در آینده به آزمون دسترسی داشته باشید.

۷- جهت ورود به سامانه آزمون های پارسیان دانش می بایست وارد وب سایت [www.parsiandanes.com](http://www.parsiandanes.com) شده، سپس بروی آزمون درست مت راست صفحه کلیک نمائید سپس با وارد کردن نام کتابخانه و (رمز عبور فود، می توانید به آزمون دسترسی داشته باشید.

۸- آزمونهای online برای مشترکان هضوری پارسیان دانش با ۵۰٪ تخفیف خواهد بود، پس از آن حداکثر استفاده را نمایید. سایر داوطلبان، می توانند جهت ثبت نام با موسسه تماس بگیرند.

۹- مشترکان حضوری پارسیان دانش نیز جهت دریافت نام کاربری و رمز عبور خود می توانند با موسسه تماس حاصل فرمایند.

۱۰- در آینده فاز دوم این سامانه با امکانات متنوع و فراوان راه اندازی خواهد شد.

### با آرزوی موفقیت

دکتر علی محمد فخر یاسوی  
مدیر علمی موسسه انتشاراتی پارسیان دانش

این مجلد در همه انتشارات به همراه موسسه انتشاراتی پارسیان دانش قابل فروش و عرضه نمی باشد و با متفاوتین برهه قانونی می شود. توجه مهم: موسسه پارسیان دانش در مکانی از ایران نمایندگی رسمی دارد که در سایت پارسیان معرفی شده اند. فروش و عرضه این مجلد به هم در نمایندگی های یاد شده غیرقانونی است و مسئول قانون ممایت از مؤلفان و مصنفات و هلمدان مصوب سال ۱۳۹۸ میباشد و هر کس بدون اجازه ناشر آنرا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

کلیه حقوق مادی و معنوی این مجموعه مملکتی متعلق به انتشارات پارسیان دانش است.

# فهرست

عنوان ..... صفحه

..... ۱	پوست	فصل اول
..... ۹	سیستم عصبی مرکزی	فصل دوم
..... ۱۵	دستگاه تناسلی مردانه	فصل سوم
..... ۲۵	دستگاه خونساز و لنفاوی	فصل چهارم
..... ۴۵	دستگاه تناسلی مؤنث و پستان	فصل پنجم
..... ۵۹	دستگاه عضلانی - اسکلتی	فصل ششم
..... ۶۹	دستگاه اندوکرین	فصل هفتم
..... ۸۱	دستگاه گوارش و حفره دهان	فصل هشتم
..... ۹۷	بیماری‌های کبد، کیسه صفراء و پانکراس	فصل نهم
..... ۱۱۳	کلیه و مجاری جمع کننده	فصل دهم
..... ۱۲۵	دستگاه تنفس	فصل یازدهم
..... ۱۴۳	بیماری‌های قلب	فصل دوازدهم

## بنام خدا

با سلام

موسسه فرهنگی انتشاراتی پارسیان دانش همواره پیشرو در برقراری عدالت آموزشی و همگانی کردن آموزش پزشکی بوده است. بدین منظور جهت بهره مندی داوطلبانی که امکان حضور در کلاس را ندارند، DVD و CD های آموزشی را ارائه نموده است. اکنون نیز مفتخریم در این راستا خدمتی نوین را به شما معرفی کنیم.

با فراهم ساختن زیر ساخت و تکمیل مراحل اجرا، اکنون امکان مشاهده کلاس، به صورت آنلاین به وجود آمده است. از این پس همکاران گرامی میتوانند از طریق اینترنت، هتی بوسیله تلفن همراه، همزمان با برگزاری کلاس آن را به صورت آنلاین از سایت موسسه مشاهده کنند.

با این خدمت، داوطلبان سراسر کشور میتوانند با برنامه ریزی کلاس موسسه، همگام باشند. برنامه ریزی و مقید بودن به اجرای برنامه پایه‌ی موفقیت است. کلاس‌های آنلاین نسبت به آموزش از طریق DVD یا CD تقدیم بیشتری از نظر زمانی و اجرای برنامه دارد. امید است که این خدمت نیز کارگشای همکاران گرامی باشد.

ما را با پیشنهادات و انتقادات خود یاری دهید تا با ارتقاء خود بتوانیم خدمت بیشتری کنیم.

با آرزوی موفقیت

مدیریت پارسیان دانش

## بسمه تعالی

سپاس بیکران پروردگار یکتا را ۵۰ هستی‌مان بفشنید و فوشه چینی از علم و معرفت را (وزیمان ساخت.

رشته پاتولوژی یکی از گسترده‌ترین و مهمترین رشته‌های تخصصی پزشکی است که به عنوان مادر طب شناخته شده است. به طوری که در حیطه بالینی نتیجه‌ی پاتولوژی در اغلب موارد به عنوان تشخیص قطعی و تعیین کننده درمان بیمار محسوب می‌گردد. کتابی که در دست دارید خلاصه‌ای کامل از مهمترین مطالب کتاب پاتولوژی Basic رایزن ۲۰۱۸ مطابق با آخرین رفانس اعلام شده از سوی وزارت بهداشت و آموزش پزشکی می‌باشد.

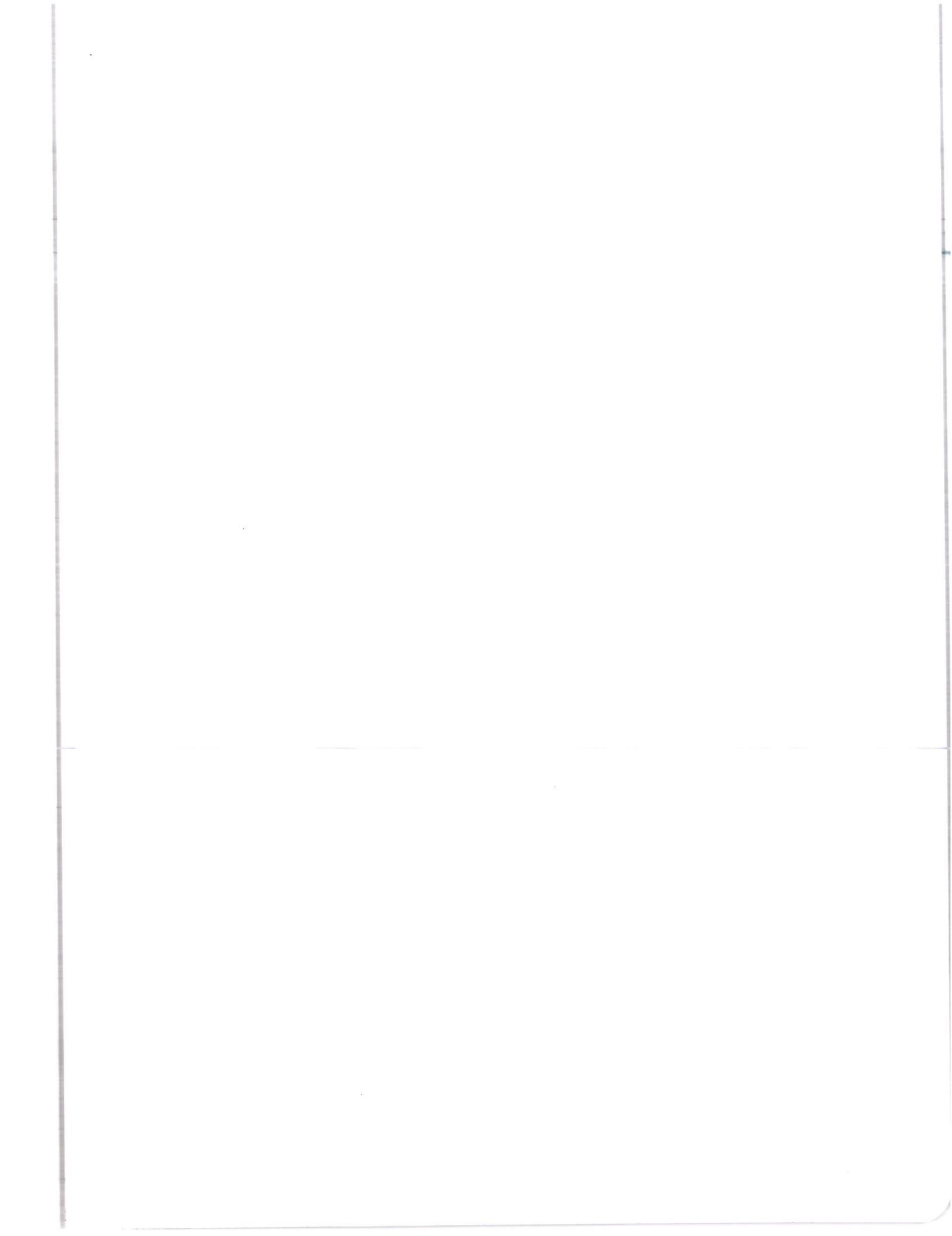
با توجه به حجم وسیع کتاب مرجع و اینکه برخی از مطالب پاتولوژی برای اکثر دانشجویان پزشکی عمومی گنگ و دشوار است، در این کتاب سعی شده است که مهمترین و پرکاربردترین مطالب جهت مرور سریع به زبان ساده و قابل فهم ارائه گردد. امید است این کتاب جهت ارتقای علمی و آمادگی دانشجویان و همکاران محترم به منظور شرکت در امتحانات دستیاری تخصصی و پیش‌کارورزی مفید واقع گردد. باعث خوشحالی است که انتقادات، نظرات و پیشنهادات خود را با بنده و موسسه محترم پارسیان دانش در میان بگذارید.

از زحمات مدیریت محترم و پرسنل دلسوز موسسه پارسیان دانش که در تهیه و آماده سازی این کتاب نهایت همکاری را با بنده داشته‌اند، کمال تشکر را دارم.

این کتاب را به پدر و مادر بزرگوارم، همسر عزیزم و خواهران مهربانم به پاس قدردانی از حمایت‌های بی‌منتشران تقدیم می‌کنم. در آخر این کتاب را تقدیم می‌کنم به همه بیماران، آنان که به بهای درد و رنجشان آموختیم.

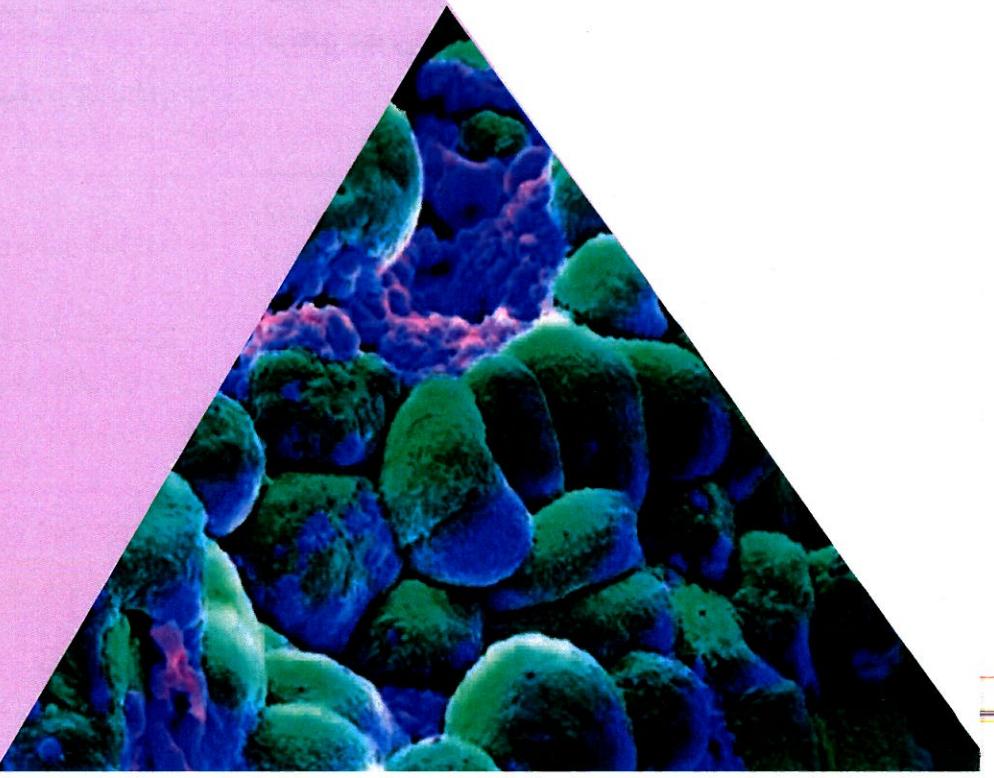
دکتر شنیده عکسی

تخصص پاتولوژی - نفوذی پ سینا پاتولوژی علوم پزشکی تهران



پوست

فصل اول



# پوست

## نامگذاری ضایعات پوستی

- **خراسیدگی (excoriation):** ضایعه تروماتیک که منجر به شکنندگی اپیدرم و ایجاد خراش پوستی می‌شود.
- **لیکنیفیکاسیون (چرمی شدن):** پوست زبر و ضخیم که در اثر مالش مکرر ایجاد می‌شود.
- **ماکول و پیچ:** ضایعه مسطح محدود که با پوست اطراف اختلاف رنگ دارد. (ماکول  $\geq 5\text{mm}$  و پیچ  $<5\text{mm}$ )
- **پاپول و ندول:** ضایعه برجسته با سطح گنبدی یا صاف (پاپول  $5\text{mm} \geq$  و ندول  $<5\text{mm}$ )
- **پلاک:** ضایعه برجسته با سطح صاف که از به هم پیوستن چندین پاپول ایجاد می‌شود.
- **پوسچول:** ضایعه برجسته که حاوی چرک است.
- **پوسته:** رویش غیرطبیعی و خشک لایه شاخی که ناشی از شاخی شدن ناکامل است.
- **وزیکول، بول، تاول:** ضایعه برجسته و پر از مایع (وزیکول  $5\text{mm} \geq$  و بول  $<5\text{mm}$ ) واژه تاول برای هر دو ضایعه به کار می‌رود.
- **کهیبر:** ضایعه برجسته قرمز-سفید خارش دار گذرا که به علت ادم درم ایجاد می‌شود.

## درماتوزها

**درماتوزهای حاد التهابی:** کهیبر، اکرما، اریتم مولتی فرم

**درماتوزهای مزمن التهابی:** پسوریازیس، لیکن پلان، لیکن سیمپلکس کرونیکوس

**درماتوز عفونی:** باکتریال، قارچی، واپرال

## درماتوز حاد التهابی

مشخصه بیماری‌های این گروه عبارتست از: ارتشاج سلول‌های تک‌هسته‌ای (به جای نوترووفیل‌ها) برخلاف التهاب حاد در سایر اندام‌ها) و ادم درم است.

## کهیبر

در اثر دگرانولواسیون ماست سل‌ها (اتصال آنتی‌زن به سطح ماست‌سل) و در نتیجه افزایش نفوذپذیری عروق بسیار زیر درم بوجود می‌آید. (واکنش ازدیاد حساسیت نوع I)

در بررسی بافت‌شناسی، ادم درم سطحی و ارتشاج پراکنده سلول‌های تک‌هسته‌ای و به ندرت نوترووفیل و اتوژینوفیل در اطراف ونول‌ها دیده می‌شود.

پوست دارای دو لایه اپیدرم و درم می‌باشد.

لایه‌های اپیدرم به ترتیب از سمت درم به سمت خارج عبارتند از:

۱- لایه بازال

۲- لایه خاردار (Stratum spinosum)

۳- لایه گرانولار (Stratum granulosum)

۴- لایه شافی (Stratum corneum)

به مجموع لایه بازال و لایه خاردار (Prickle) لایه مالپیگی گفته می‌شود.

سلول‌های اصلی اپیدرم عبارت است از:

۱. **کراتینوسیت** (تنظیم هومئوستاز پوست و ترشح انواع سیتوکاین‌ها)

۲. **ملانوسیت**

۳. **سلول لانگهانس** (ارائه و فرآوری آنتی‌زن‌های محیطی به غدد لنفاوی لوکال)

درم حاوی لنفوسيت‌های T کمکی ( $CD4^+$ ) و سیستوتوكسیک ( $CD8^+$ ) است.

## اصطلاحات میکروسکوپی

**هیبرکراتوز:** ضخیم شدگی لایه شاخی است.

**پاراکراتوز:** با حفظ هسته در لایه شاخی مشخص می‌شود. البته پاراکراتوز در غشاء مخاطی، طبیعی است.

**دیسکراتوز:** کراتینیزه شدن غیرطبیعی و پیش از موعد در یک سلول یا گروهی از سلول‌ها در زیر لایه گرانولار

**آکانتوز:** هیپرپلازی منتشر اپیدرم

**پاپیلوماتوز:** برجستگی سطحی ناشی از هیپرپلازی و طوبی شدن یا عریض شدن پاپی‌های درم

**اسپونژیوز:** ادم بین سلولی در اپیدرم که منجر به جدا شدن کراتینوسیت‌ها از یکدیگر و مشخص تر شدن پل‌های بین سلولی می‌شود و نمایی اسفنجی به اپیدرم می‌دهد.



در بورسی میکروسکوپیک، در درم، ارتashag لنفوسيت دور عروقی سطحی، ادم درم و قرارگیری لنفوسيت‌ها در محل اتصال درم و اپiderm دیده می‌شود. به فایده افیر Interface درماتیت در محل تلاقی درم و اپiderm (dermatitis) گویند.

با گذشت زمان در اپiderm با نکروز لایه بازال و پیوستن آنها به هم بیلستر (تاول) تشکیل داده می‌شود. در این حالت درم و اپiderm از هم جدا می‌شوند.

اریتم مولتی فرم ناشی از دارو ممکن است به ضایعات جدی‌تر و وخیم مثل سندروم استیون جانسون یا TEN پیشرفت کند.

در TEN (نکرولیز توکسیک اپیدم)، نکروز در کل ضخامت اپiderm دیده می‌شود. (شکل شدید بیماری)

### درماتوزهای التهابی مزمن

#### پسوریازیس

یک واکنش التهابی وابسته به سلول‌های T است که اساس آن خودایمنی است. درگیری پوست همراه با ناخن‌ها دیده می‌شود. ضایعه نمادین آن یک پلاک صورتی با حدود مشخص با پوسته‌های سفید-قره‌ای با اتصال ضعیف است.

ایجاد ضایعات پسوریاتیک به دنبال ترومای موضعی: فنوم کوبیر

در بورسی میکروسکوپیک، آکاتنوز، طویل شدن منظم پاپی‌های درمی (با نمایی شبیه لوله‌های آزمایش در یک ردیف)، کاهش ضخامت لایه گرانولار اپiderm و پاراکراتوز دیده می‌شود.

همچنین صفحات سوپرایپلری (بخشی از اپiderm که نوک پاپیلاهای درم را می‌پوشاند) نازک شده و عروق خونی پیچ خورده و گشاد پاپیلاها با کندن پلاک‌ها براحتی خونریزی می‌کنند. به این نقاط کوچک و متعدد خونریزی، علامت آزپیتز (Auspitz's sign) گفته می‌شود.

نوتروفیل‌ها تجمعات کوچکی را در نواحی اسپوئنوتیک اپiderm سطحی و لایه شاخی پاراکراتوتیک تشکیل می‌دهند.

تفییرات مشابهی در عفونت‌های قارچی سطحی دیده می‌شود. (برای افتراق از رنگ‌آمیزی اختصاصی باید استفاده کرد)

#### نکات:

- ✓ کمیر غیروابسته به IgE (دگرانولاسیون مستقیم ماستسل): در اثر موادی مثل مواد مخدر و آنتی‌بیوتیک
- ✓ رنگ آمیزی برای شناسایی بهتر ماستسل‌ها در بافت: رنگ آمیزی گیمسا

#### درماتیت اگزمایی حاد

اگزما اصطلاحی بالینی است که شامل تعدادی از وضعیت‌هایی است که از نظر علت متفاوتند اما وجه مشترک همه آنها ضایعات قرمز رنگ، خارش‌دار، پاپولووزیکولار و کراسته است که نهایتاً به پلاک‌های برجسته پوسته ریزنده پیشرفت می‌کنند.

أنواع درماتیت اگزمایی حاد: درماتیت تعاسی آرژیک، درماتیت اتوپیک، درماتیت اگزمایی دارویی، درماتیت تحریکی اولیه.

در بورسی میکروسکوپی، وجه مشخص همه انواع درماتیت اگزمایی حاد، اسپوئنوز (ادم اپiderm) است (درماتیت اسپوئنوزی)

سایر ویژگی‌های بافت شناسی عبارت است از: ارتashag لنفوسيتی دور عروقی و ادم در پاپی‌های درم، دگرانولاسیون ماستسل‌ها و گاه ارتashag افوزینوفیل نشان می‌دهد. ارتashag افوزینوفیل در درماتیت دارویی برجسته‌تر است.

#### نکات:

- ✓ تنها نوع درماتیت با اساس ژنتیکی: درماتیت آتوپیک در صورت تماس آنتی‌ژنیک مداوم و مالش و خارش شدید و مداوم ضایعه ← ایجاد لیکن سیمپلکس کرونیکوس (آکاتنوز و هایپرکراتوز)

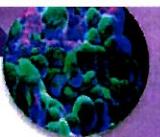
#### اریتم مولتی فرم

بر اثر آسیب اپی‌تلیوم توسط لنفوسيت‌های سیتوتوکسیک (CD8<sup>+</sup>) ایجاد می‌شود.

در شرح حال باید به سابقه ابتلا به عفونت‌هایی مثلا هرپس سیمپلکس، مایکوپلاسمای و مصرف برخی داروهای مثل پنی‌سیلین، سولفونامیدها آسپرین و داروهای ضد مالاریا دقت کرد.

بیماران طیف وسیعی از ضایعات (ماکول، پاپول، وزیکول و تاول) را دارند (علت نام مولتی فرم)

ضایعات تکامل یافته، نمای تیپیک هدف مانند (Target-like) را دارند. (تاول مرکزی رنگ پریده اهاطه شده توسط نامهای ماکولار قرمز (رنگ)



## لیکن پلان

**مشخصه‌ی آن** پاپول و پلاک مسطح، چندوجهی، ارغوانی رنگ و خارش دار است.

(6p→Pruritic- purple-polygonal- planar-papules and plaque) این پاپول‌ها توسط نقاط یا خطوط سفیدرنگ به نام **استریای ویکه‌های** مشخص می‌شوند. به علت پاسخ اینمی سیتوکسیک با واسطه‌ی  $CD_8^+$  است.

**Impetigo** (زرد خخم) که شایع‌ترین عامل آن استافیلوکوک اورئوس و با شیوع کمتر استریتوکوک پیوژن است. فرم بولوس آن میتواند بیماری تاولی خود اینمی را تقلید کند. ضایعه بزرگ با دلمه‌ی زردنگ عسلی در اطراف دهان و بینی یا اندام ایجاد می‌شود.

**مشخصه‌ی آن** تجمع نوتروفیل‌ها زیر لایه شاخی است که منجر به یک پوسجول ساب کورنال می‌شود. در رنگ آمیزی گرم کوکسی در اپیدرم دیده می‌شود.

**عفونت‌های قاچی سطحی** با ارتضاح نوتروفیل اپیدرم همراهند.

**عفونت‌های قاچی عمقی** منجر به واکنش‌های گرانولومایی می‌شوند.

**نکته:** رنگ آمیزی PAS (قرمز) و GMS یا گوموری متامین سیلور (سیاه) برای قارچ میتواند کمک کننده باشد. عفونت‌های سطحی منجر به ایجاد ماکول‌های قرمز خارش دار پوسته ریزنده می‌شوند و می‌توانند ظاهر حلقوی (annular) داشته باشند و شبیه به پسوریازیس یا اگرما باشند.

## زگیل‌ها (Wart)

ضایعات تکثیری سلول‌های ابی‌تلیال سنگفرشی هستند. این ضایعات عمدتاً توسط ا نوع کم فطر HPV مثل ۶ و ۱۱ ایجاد می‌شوند.

**خصوصیات بافت‌شناسی مشترک زگیل‌ها عبارتند از:**

- هیپرپلازی اپیدرم که ماهیت مواج دارد (هیپرپلازی پاپیلوماتوز اپیدرمی)

- کوپلوماتوز (هاله، روشن دور هسته سلول‌ها در

لایه سطحی اپیدرم)

- گاه گرانول‌های کراتوھیالن برجسته و تجمعات پروتئینی سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک مضرس که نشانه اختلال بلوغ می‌باشد.

در بررسی بافت‌شناسی، ارتضاح ممتد لنفوسيت‌ها به صورت band-like در طول محل اتصال درم و اپیدرم زیگزاگی دیده می‌شود که به آن **نمای دندانه‌ارهای (Saw toothing)** می‌گویند. در این ناحیه کراتینوسيت‌های بازالت دچار نکروز و دزرسانس می‌شوند. افزایش ضخامت لایه گرانولر نیز دیده می‌شود که در داخل این لایه هسته دیده نمی‌شود. همچنین برخی از سلول‌های بازالت در پاسخ به آسیب، اندازه و شکل مشابه سلول‌های بالغ تر لایه خاردار می‌باشند که به آن **Squamatization** گفته می‌شود. سلول‌های بازالت نکروزه و فاقد هسته چنانچه در درم پاپیلری ملتهب دیده شوند به آنها **اجسام سیوات** (Civatte bodies) گفته می‌شود.

گرچه تغییرات فوق تا حدی شبیه تغییرات اریتم مولتی فرم است، اما لیکن پلان مزمن بوده و هیپرپلازی اپیدرم، هیپرگرانولوز (ضخیم شدن لایه دانه‌دار) و هیپرکراتوز نشان می‌دهد. لیکن پلان و اریتم مولتی فرم بیماری‌هایی هستند که منجر به درگیری مخاط دهانی در لیکن پلان شایع است (به صورت پاپول‌های سفید رنگ مشبك)

## لیکن سیمپلکس کرونیکوس (مزمن):

مشخصه‌ی آن زبری پوست است و ناشی از آسیب‌های مکرر موضعی مثل خارش یا مالش مکرر پوست است. به اشکال ندولار آن **Prurigo nodularis** می‌گویند.

در نمای بافت‌شناسی آکانتوز، هیپرگرانولوز، هیپرکراتوز، طوبیل شدن **Rete Ridges** و فیروز درم پاپیلاری دیده می‌شود.

به دلیل ایجاد ضایعه برجسته، اریتماتو و پوسته‌دار ممکن است با نئوپلاسم کراتینوسيت (SCC) اشتباه شود.

**نکته:** پمفیگوس بارداری زیرگروهی بالینی مجزا از این دسته است.

### درماتیت هرپتی فرم

- همراه با حساسیت به گلوتن و بیماری سلیاک (آنتی‌بادی IgA علیه گلوتن غذایی)
- در بالین پاپول‌ها و وزیکول‌های گروهی شدیداً خارش دار دو طرفه قرینه در سطوح اکستنسور مثل آرنچ مشاهده می‌شود.
- مشخصه بافت شناسی: تجمع نوتروفیل به صورت میکروآبسه‌های کوچک در نوک پاپی‌های درم همراه با تشکیل تاول ساب اپیدرمی
- در ایمنوفلورسانس: رسوبات گرانولر IgA در نوک پاپی‌های درم مشاهده می‌شود.

### تومورهای پوست

#### ضایعات خوش‌خیم و پیش بدخیم

##### کراتوزسبورئیک

در تعداد زیادی از این تومورها جهش گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF R3) دیده شده است. مشخصه‌ی ظاهری آن پلاک‌های گرد، اگزوفیتیک و سکه مانند با ظاهر محملی و چسبنده قهوه‌ای رنگ روی تنہ افراد مسن است.

در بررسی بافت‌شناسی، صفحات سلول‌های کوچک شبیه سلول‌های لایه بازال (بازال‌ولوئید) و گاه حاوی ملانین (مسئل رنگ قهوه‌ای ضایعه) دیده می‌شود. همراه با آن تشکیل کیست‌های کراتینی (horn cyst) (Pseudohorn cyst) و هیپرکراتوز از خصوصیات شاخی (Pseudohorn cyst) مشخصه بیماری هستند.

**نکته:** ظهور تعداد زیادی از آنها می‌تواند تظاهر پارانوپلاستیک آدنوکارسینوم (خصوصاً معده) باشد که علامت Lesser Trelat گفته می‌شود.

### کراتوز آکتینیک (Solar keratosis)

یک ضایعه پیش بدخیم است که بر اثر آسیب DNA ناشی از UV نورخورشید ایجاد می‌شود و با جهش در آن TP53 مرتبط است. در پوست در معرض آفتاب، دیده می‌شوند که رنگ بژنژه - قهوه‌ای یا قرمز با قوامی شبیه گاغذ سنباده دارند.

وجه مشخصه آنها، تشکیل بلیستر در سطوح مختلف پوست است. انواع آنها شامل پمفیگوس (ولگاریس - فولیاسه)، بولوس پمفیگوئید و درمانیت هرپتی فرم می‌باشد.

### پمفیگوس

پمفیگوس یک بیماری تاولی خودایمنی است که در اثر از بین رفت اتصالات طبیعی بین سلولی موجود در اپیدرم و اپی‌تلیوم سنگفرشی مخاطی به وجود می‌آید.

○ سه نوع اصلی: ولگاریس (شایعترین)، فولیاسه، پارانوپلاستیک (همراه با بدحیمی داخلی)

○ به دلیل واکنش افزایش حساسیت نوع II (واسطه آنتی‌بادی: IgG) علیه دسموزوم بین کراتینوسیت‌ها) ایجاد می‌شود.

○ در ایمنوفلورسانس: رسوبات بین سلول‌های کراتینوسیت از نوع IgG شبیه تور ماهیگیری دیده می‌شود

○ در بالین تاول‌های شل و سطحی در زیر بغل، کشاله‌ران و صورت که به راحتی پاره و زخم، دردناک و عفونی می‌شود

○ درگیری مخاط در ولگاریس شایع است (فولیاسه محدود به پوست است)

در بافت‌شناسی آکانتولیز (لیز شدن اتصال بین سلولی کراتینوسیت‌های اپیدرم) دیده می‌شود و به دنبال آن تاول داخلی اپیدرمی ایجاد می‌شود. تقافت میان ولگاریس و فولیاسه: ولگاریس ← تاول بلافاصله بالای لایه بازال (سوپرایزال) و فولیاسه ← تاول در اپیدرم سطحی و زیر لایه‌ی شاخی (ساب کورنال)

**نکته:** به دنبال داروها، پمفیگوس از نوع فولیاسه است (نه ولگاریس)

### پمفیگوئید تاولی (بولوس)

در اثر اتوآنتی بادی IgG علیه همی دسموزوم (اتصال درم و اپیدرم در محل غشای پایه) ایجاد می‌شود.

در ایمنوفلورسانس: رسوب خطی IgG در محل اتصال درم و اپیدرم دیده می‌شود

در بالین تاول‌های سفت که به راحتی پاره نمی‌شود، ایجاد می‌شود.

مشخصه بافت‌شناسی: تاول بزرگ ساب اپیدرم - اپیدرم **فاقد** آکانتولیز است (سقف تاول پوشیده از اپیدرم تمام ضخامت: افتراق از پمفیگوس)



## کارسینوم سلول بازال (BCC)

شایع ترین تومور پوستی است که اغلب در مناطق در معرض آفتاب دیده می‌شوند.

**مهمترین مشخصه مولکولی آن جهش مذکور در PTCH1 است** (سندرم گورلین به دلیل جهش ارثی ژن PTCH1 با خطر بالای BCC است). DNA مشابه BCC، در افراد دچار نقص ایمنی و نقص در ترمیم (نه به اندازه SCC) بیشتر دیده می‌شود. همچنین جهش در P53 نیز شایع است.

این تومور در ظاهر به صورت پاپول یا ندول‌های مروراً بدی شکل‌های عرق عرق تلانژکاتایک در سطح است.

BCC از سلول‌های شبیه لایه بازال اپiderم با **سیتوپلاسم اندک و هسته‌های کوچک پررنگ مشتق می‌شود** و صفحات، طناب‌ها یا جزایر سلول‌های بدخیم در **ماتریکس استرومایی فیبروتیک یا موسینی قرار دارند**. هسته‌های سلول‌های هاشیه‌ای تومور نمای زردبانی یا **palisading** ایجاد می‌کنند و به صورت کاذب یک شکاف بین سلول‌های تومورال و استرومای مجاور ایجاد می‌شود. (Cleft artifact)

**نکته:** BCC از سلول‌های بازال پوست و فولیکول مو منشاء می‌گیرد بنابراین در سطوح مخاطی دیده نمی‌شود.

**نکته:** **ضایعات BCC** تهاجم لوکال گستردگی استخوان و ... داشته اما متاستاز دوردست نادر است.

## حالهای ملانوسیتی

به هر نئوپلاسم خوش‌خیم مادرزادی یا اکتسابی ملانوسیت‌ها گفته می‌شود. بر اثر جهش‌های **سوماتیک اکتسابی** BRAF عملکرد در یا RAS ایجاد می‌شوند.

**حالهای ملانوسیتی** شایع پاپول‌های کوچک ( $5\text{mm}$ ) برزه تا قهوه‌ای رنگ با پیگمانتماسیون یکنواخت و حاشیه‌ی گرد و مشخص هستند.

در بررسی مورفولوژی، آتبیپی سلولی در پایین‌ترین لایه‌های اپiderم (نه در کل ضخامت اپiderم که معادل با کارسینوم درجا است) مشاهده می‌شود. همچنین در اپiderم پاراکراتوز نیز دیده می‌شود.

در درم، **الاستوز آفتایی** شامل رشته‌های الاستیک آبی - خاکستری ضخیم ناشی از آسیب مزمن با آفتاب و ارت翔 لنفوسيتی دیده می‌شود.

## کارسینوم سلول سنگفرشی پوست (SCC)

- **ریسک فاکتورها:**

(۱) **محیطی** (سرکوب ایمنی به خصوص در گیرندگان پیوند (به علت همراهی با HPV)، کارسینوژن‌های محیطی مثل قیر، زخم‌های مزمن بهبود نیافته، اسکار سوختگی قدیمی، آرسینک و اشعه یونیزان

(۲) **ژنتیکی**

✓ **جهش P53** (ناشی از اشعه UV)

✓ **جهش HRAS** (ناشی از اشعه UV)

✓ **بیماری گزودرما اپیگمنتوزوژ**

MCC ممکن است از کارسینوم درجا منشاء گیرد.

در بروزی مورفولوژی، **کارسینوم درجا**، آتبیپی سلولی و دیسپلازی در همه لایه‌های اپiderم دیده می‌شود اما تهاجم به غشای پایه وجود ندارد.

در بروزی مورفولوژیک **کارسینوم سنگفرشی مهاجم**، درجاتی مختلف از تمایز، از سلول‌های سنگفرشی چندصلعی همراه با کراتینیزاسیون وسیع (ایجاد مروراً بدی کراتینی) تا سلول‌های گرد و آنالاستیک، کراتینیزاسیون محدود و سلولی (دیسکراتوز) و کانون‌های نکروز ممکن است دیده شود.

**نکته:** تومورهایی که در زمینه کراتاتوز آکتینیک رخ دهنند رفتار تهاجمی کمتری دارند.

تومورهایی که در زمینه اسکار سوختگی، زخم و پوستی که در معرض آفتاب نبوده ایجاد می‌شوند و SCC‌های مخاطی (مشتق از دهان، ریه، مری) رفتار مهاجم‌تری دارند.

در موارد کاملاً تمایز یافته SCC، مروراً بدی‌های کراتینی و پل‌های بین سلولی دیده می‌شود.

## در بررسی بافت شناسی:

در اپیدرم، هیپرپلازی لنتیزینوس ملانوسیتی (مانانوستیت) در غیرطبیعی منفرد جانشین لایه سلولی بازال طبیعی می‌شوند، همراه با بزرگی یا ادغام آشیانه‌های سلول‌های خال و قرارگیری آن‌ها در طول محل اتصال درم و اپیدرم دیده می‌شود. همچنین آتیپیک سیتوولوژیک (ندوه) (ونه در همه سلول‌ها) به صورت هیپرکرومازی (هسته‌های پرنگ)، هسته‌های زاویه دار و نامنظم دیده می‌شود.

در درم سطحی، سه خصوصیت دیده می‌شود:

### ۱- ارتضاح لنفوسيت

**melanin** ریزش پیگمان ملانین (incontinence) به صورت خروج پیگمان ملانین و فاگوسیتوز آنها توسط ماکروفافاژهای درمی

۲- نوعی فیروز خطی که آشیانه‌های ملانوسیتی اپیدرمی را احاطه می‌کند (فیبروز لایه لایه).

حال‌های ملانوسیتی انواع مختلفی دارند:

**فال پیوستگاه (Junctional nevus)**: که در آن‌ها آشیانه‌های ملانوسیتی در محل اتصال درم و اپیدرم دیده می‌شود.

**فال ترکیبی (Compound nevus)**: علاوه بر وجود آشیانه‌های سلول‌های خال در محل اتصال درم و اپیدرم، این آشیانه‌ها در درم نیز جای می‌گیرند.

**فال درمی (dermal nevus)**: در این نوع خال، آشیانه‌های اپیدرمی محو شده و فقط در درم آشیانه‌های سلول‌های خال دیده می‌شود.

حال‌های ترکیبی و درمال بر جسته و خال‌های پیوستگاهی صاف می‌باشند.

در بافت شناسی خال ملانوسیتی معمولی: سلول‌های ملانوسیتی گردتاً بیضی یک شکل و گرد، با هستک نامشخص و فقدان میتوز یا میتوز اندک دیده می‌شود.

## ◆ خال دیسپلاستیک

- از نظر بالینی دارای ویژگی‌های زیر است و خطر بالاتر ابتلاء به ملانوم را دارند:

- عدم تقارن (حاشیه‌ی نامنظم)
- سطوح نامنظم (ریگی شکل)
- رنگ متغیر (پیگماناسیون variegation)
- دiameter > 6mm

شیوع خال‌های دیسپلاستیک در سطوح در معرض و یا عدم معرض نور خورشید یکسان می‌باشد.

جهش‌های فعال کننده در BRAF یا RAS در خال‌های دیسپلاستیک نیز ایجاد می‌شوند.

نوع فامیلیال خال دیسپلاستیک: خطر ابتلای بالاتر به ملانوم نسبت به نوع تک گیر.

**نکته:** اکثر ملانوم‌ها اولیه بوده و از خال قبلی منشأ نمی‌گیرند.

## ملانوم

در پوست، مخاطلات، مری، چشم و منتر دیده می‌شود.

### • عوامل خطرساز ملانوم:

مهمنترین ریسک فاکتور آن همانند سایر بدخیمی‌های پوستی آسیب به DNA در اثر تماس با UV به ویژه پوست روشن است.

### • تغییرات ژنتیکی:

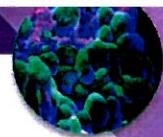
- استعداد ارثی ملانوم خانوادگی در اثر چهش رده زایا در جایگاه P16 (CDKN2 A) 9P21
- توالی تغییرات DNA طی ملانوم در کل در اثر تماس با نور خورشید:

۱. واقعه‌ی اولیه چهش فعال کننده در ژن‌های BRAF یا RAS (شبیه خال معمولی)

۲. از دست رفتن عملکرد CDKN2 A و ژن سرکوبگر تومور P16

۳. نهایتاً چهش ژن‌های سرکوبگر P53 و PTEN (تونانی متاستاز)

- تغییر مولکولی متفاوت ملانوم در مناطق بدون تماس با نور آفتاب (مثل مخاط): چهش کسب عملکرد در KIT



## بوست (فصل ۱)

- در ملانوم دو مرحله رشد شعاعی (Radial) و عمودی (Vertical) وجود دارد:

✓ مرحله رشد شعاعی: زودرس است ابتدا گسترش جانبی ملانوسیت‌ها در میان درم و اپiderم (هایپریلازی لنتیجینوس) و سپس رشد شعاعی داخل اپiderم (In situ) رخ می‌دهد.

✓ فاز رشد عمودی: با گذشت زمان، ملانوم به صورت عمودی به عمق درم رشد می‌کند و قادر بلوغ سلولی بوده و به صورت ندول در ظاهر دیده می‌شود. در این مرحله متاستاز رخ می‌دهد.

- فاکتورهایی که احتمال متاستاز در ملانوم را افزایش می‌دهند:

- افزایش ضفامت برسلو (Breslow thickness): عمق تهاجم ندول (از سطح لایه گرانولر تا پائین‌ترین نقطه تومور در فاز ورتیکال)

۲. میتوز بالا

۳. وضعیت غده لنفاوی نگهبان با بیوپسی (Sentinel node)

۴. عدم برانگیختن پاسخ ایمنی موضعی

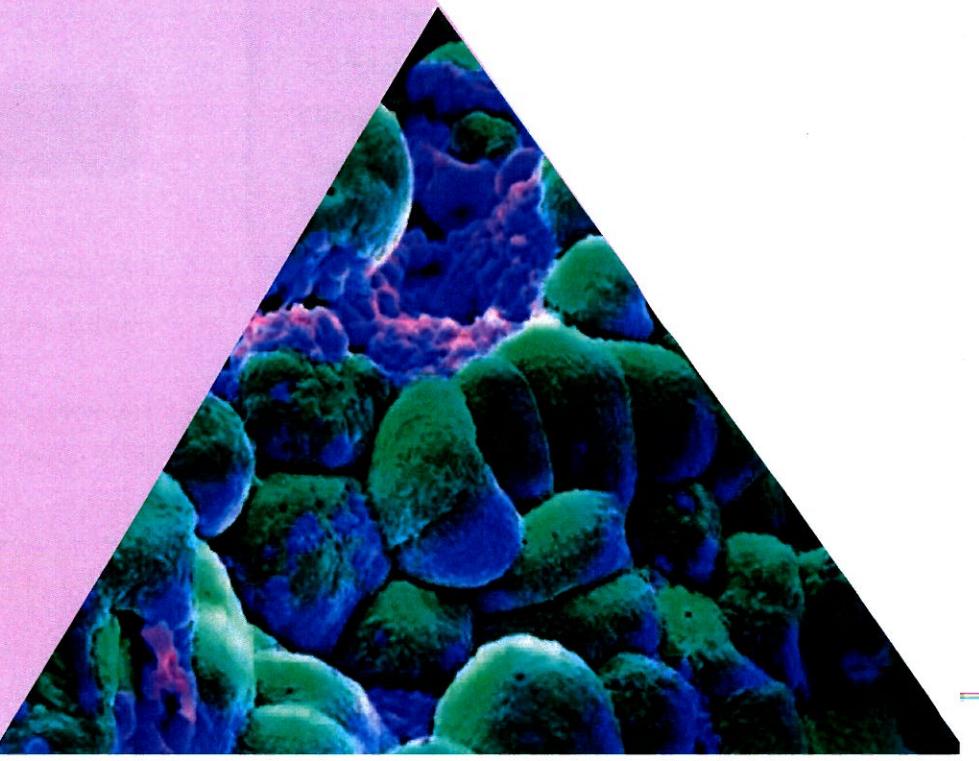
در بررسی بافت‌شناسی، سلول‌های ملانومی از سلول‌های خال بزرگ‌تر بوده دارای هسته‌های درشت با حدود نامنظم، کروماتین متراکم در مجاور غشای هسته و هستک‌های ائوزینوفیل برجسته (cherry red) می‌باشند که به صورت آشیانه‌های اپiderمی (رشد افقی) و ندول‌های شبیه بالن (رشد عمودی) در درم دیده می‌شوند.

**نکته:** مهمترین علامت بالینی در ملانوم، تغییر رنگ یا اندازه یک ضایعه پیگماننده است.

**نکته:** علائم بالینی هشدار‌دهنده ملانوم؛ بزرگ شدن سریع یک خال قبلی، ایجاد خارش یا درد، وقوع یک ضایعه پیگماننده جدید در بزرگسالی، نامنظمی کناره‌های یک ضایعه پیگماننده، مشاهده رنگ‌های مختلف در یک ضایعه.

# سیستم عصبی مرکزی

## فصل دوم



# سیستم عصبی مرکزی

## (۱) آستروسیتوم منتشر (diffuse) (درجه II)

در بررسی میکروسکوپیک، مشخصه آن افزایش خفیف تا متوسط در تعداد هسته‌های سلول‌های گلیال، درجاتی از پلئومورفیسم هسته‌ای و شبکه‌ای از استطلاوهای آستروسیتی GFAP مثبت (پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال) می‌باشد. مرز میان بافت نئوپلاستیک و طبیعی منز ناواضح است.

جهش در ژن‌های ایزوسیترات دهیدروژناز (IDH) در آستروسیتوم درجه II و الیگودندروگلیوم‌ها دیده می‌شوند.

## (۲) آستروسیتوم آنالاستیک (drجه III)

در بررسی بافت‌شناسی، تراکم سلولی و پلئومورفیسم بیشتری دارند و افزایش میتوز نشان میدهند. نکروز و پرولیفراسیون اندولتیوم عروق خونی ندارد.

## (۳) گلیوبلاستوم (GBM)

علاوه بر یافته‌های بافت‌شناسی مشابه با آستروسیتوم آنالاستیک، دارای ویژگی‌های زیر است:

(۱) تکثیر عروق (عروق غیر طبیعی با نشت ماده حاجب در روش‌های تصویربرداری مشخص می‌شوند).

(۲) نکروز با نمای pseudo palisading (زدبانی

کاذب): قرارگیری سلول‌های تومورال در اطراف مناطق نکروزه نمای فوق را به وجود می‌آورد.

این دو ویژگی منجر به افتراق آستروسیتوم آنالاستیک از GBM می‌شود.

- ظاهر گلیوبلاستوم متغیر به صورت نقاط سفت و سفید همراه با نقاط نرم و زردزنگ به دلیل نکروز همراه با دزنازیون سیستیک و خونریزی می‌باشد.

## تومورهای CNS

در کودکان اغلب تومورهای منزی از حفره خلفی منشاً می‌گیرند در حالی که در بالغین تومورها عموماً در ناحیه فوق چادرینه‌ای قرار دارند. تومورهای CNS دارای ضایعات پیش بدخیم و یا insitu کارسینوم‌ها نیستند. متاستاز این تومورها به خارج از CNS به ندرت رخ می‌دهد.

## انواع تومورهای CNS

### (A) اولیه

#### منشا گلیال (تومورهای پارانشیم مغز)

- ✓ آستروسیتوم
- ✓ الیگودندروگلیوم
- ✓ اپاندیموم

#### منشا نورونی

- ✓ سترال نوروسیتوم
- ✓ گانگلیوگلیوما
- ✓ DENT

#### متفرقه

- ✓ نئوپلایم با تمایز اندک (مدولوبلاستوم)
- ✓ germ cell
- ✓ CNS لنفوم اولیه

### (B) ثانویه

متاستاز به پارانشیم مغز از: ریه (شایعترین)، پستان، ملانوم  
متاستاز به دور از: ریه، پستان، پروستات

## گلیوم‌ها

## آستروسیتوم

شایعترین تومور اولیه مغز در بالغین است که در دهه ۴-۶ شایعتر است. بیماران با علائمی چون سرد رد، تشنج و نقایص نورولوژیک مراجعه می‌کنند. عموماً نیمکرهای مغز را درگیر می‌کند.  
در بررسی بافت‌شناسی، آستروسیتوم منتشر بر اساس درجه تمایز به سه گروه تقسیم می‌شود که با سیر بالینی و پرتوگنوز بیماری تطابق دارد:

آستروسیتوم درجه II و III تومورهای ارتشاچی، خاکستری و با حدود نامشخص می‌باشند.



## آستروستیوم پیلوسیتیک

تومورهای نسبتاً خوش خیم، عمدتاً در کودکان و جوانان هستند. اغلب در مخچه و گاه در بطن سوم، مسیرهای اپتیک دیده می‌شوند. کیستیک است و اغلب یک ندول جداری دارد.

### اپاندیmom

در دو دهه اول زندگی عمدتاً داخل بطنی (معمولاً نزدیک بطن چهارم) است و در بزرگسالان عمدتاً در نخاع دیده می‌شود و در **(زمینه نوروفیبروماتوز نوع ۲)** شایع است.

در بررسی ماکروسکوپیک، اپاندیmom‌های واقع در بطن چهارم از کف بطن‌ها منشا می‌گیرند.

در بررسی میکروسکوپیک، سلول‌های با هسته منظم و گرد تا بیضی با کروماتین گرانولر فراوان دیده می‌شود. که در زمینه‌ی فیبریلر (رشته‌ای) واقع شده‌اند.

گاه سلول‌های تومورال دور هم‌دیگر جمع شده (وزت Rosette) تشکیل می‌دهند.

یافته شایعتر دیگر تجمع سلول‌های مزبور در اطراف عروق به صورت Perivascular pseudo rosette فضای مشکل از زوائد سلول‌های توموری بین سلول‌ها و رگ دیده می‌شود.

### تومورهای نورونی

#### نوروستیوم مرکزی (Central neurocytoma)

نیوپلاسم با منشاء نورونی است که در داخل یا مجاورت بطن‌ها (معمولاً بطن سوم یا بطن طرفی) یافت می‌شود. تومور معمولاً Low grade است و مشخصه بافت شناسی آن، هسته‌های گرد و یک شکل (مشابه الیگودندروگلیوم) همراه با جزایر نوریلی می‌باشد.

#### گانگلیوگلیوم (Ganglioglioma)

تومورهایی با رشد کند که متشکل از دو جزء گلیال ( مشابه آستروستیوم low grade ) و نورون بالغ هستند و معمولاً همراه با تشنج هستند.

#### تومورهای نورواپی تیال دیس امپریوپلاستیک (DENT)

Dysembryoplastic neuroepithelial tumor از تومورهای low grade با رشد آهسته در دوران کودکی است که با تشنج ظاهر می‌شود.

ضایعه عمدتاً سطحی و کورتیکال در لوب تمپورال است. از نظر میکروسکوپی نورون‌های گرد به صورت ستونی استقرار یافته و نورون‌های شناور (floating neurons) در یک زمینه میگزوئید مشهودند.

در بررسی میکروسکوپیک، تومور از سلول‌های دوقطبی دارای استطاله‌های بلند، نازک، مو مانند (زوائد پیلوسیتیک) به وجود آمده است که از نظر GFAP در زنگ آمیزی ایمونو هیستوشیمی مثبت می‌باشند. بعلاوه، الیاف (زنگال، اجسام گرانولار اتوژنوفیل و کیست‌های کوچک نیز دیده می‌شود. **معمولاً میتوز و نکروز مبتاحده نمی‌شود.**

**نکته:** فاقد چهش‌های IDH می‌باشند. عمدتاً دارای چهش BRAF می‌باشند.

### الیگودندروگلیوم

در دهه ۴۰ و ۵۰ زندگی شایعترند. از علائم بالینی شایع بیماران تشنج می‌باشد. شایعترین محل آن در نیمکره‌های مغزی (فرونتال و تمپورال) است.

شایعترین یافته ژنتیک شامل هدف همزمان قطعات کروموزومی 1p, 19q می‌باشد.

در نمای مکروسکوپی تومورهای ارتساخی، خاکستری و زلاتینی بوه و ممکن است با کلسیفیکاسیون همراهی داشته باشد.

الیگودندروگلیوم خوب تمايز یافته (درجه II) در بررسی میکروسکوپیک، صفحات سلول‌های منظم با هسته کروی و کروماتین گرانولار ظریف دیده می‌شود که هسته توسط‌های شفافی از سیتوپلاسم احاطه شده است.

بعلاوه شبکه ظریفی از مویرگ‌های آناستوموز دهنده نیز در تومور دیده می‌شود. فعالیت میتوئیک اندک است.

کلسیفیکاسیون در حدود ۹۰٪ دیده می‌شود (مهمن) الیگودندروگلیوم آنابلاستیک زیرگروهی مهاجم است که تراکم سلولی بیشتر، آنابلازی هسته‌ای و فعالیت میتوزی بالاتری دارد.



## تومورهای ژرمسل (سلول زایا)

در دو دهه اول زندگی ایجاد می‌شوند و در جنس مذکر بسیار فراوان‌ترند. germ cell tumor مناطق پینه آل و سوپراسلا (ایجاد می‌شوند و در بسیاری از خصوصیات با همتای گنادی خود مشابهت دارند. شایعترین تومور اولیه سلول زایا در CNS، ژرمینوم است که شبیه سمینوم بیضه می‌باشد.

## منتریوم (Meningiomas)

عمدتاً در بالغین و با علائم مبهم و موضعی دیده می‌شود. به صورت توده‌هایی با حدود مشخص که به سخت شامه متصل هستند. در صورت ابتلا به منتریوم‌های متعدد، بخصوص در همراهی با شوانوم عصب هشتم یا تومورهای گلیال باید وجود نوزوفیبروماتوز تیپ ۲ (NF2) مطرح شود. البته حدود ۵۰٪ منتریوم‌هایی که با NF2 همراه نیستند، چهش‌های در زن NF2 واقع بریازوی بلند کروموزوم ۲۲ (22q) را نشان میدهند.

### مهمترین نمایهای پاتولوژی در منتریوم:

۱. سلول‌ها به صورت گردبادی (Whored) قرار گرفته‌اند
۲. Psammoma body
۳. ترشمات اوزینوفیلی PAS مثبت
- منتریوم درجه یک (نمای معمول)
- منتریوم درجه دو (آتیپیک): افزایش سلولاریتی، میتوز، رشد بدون الگوی گردبادی، هسته بزرگ، نکروز / همراه با رشد لوکال تهاجمی و عود بالاتر
- منتریوم درجه سه (آنالپلاستیک یا بدفیه): بسیار مهاجم، شبیه سارکوم یا کارسینوم درجه بالا، با میتوز بسیار بالاتر از نوع آتیپیک.

## CNS متاستاتیک

عمدتاً از نوع کارسینوم هستند به صورت توده‌هایی با حدود مشخص عمدها در محل پیوستگاه ماده سفید و خاکستری دیده می‌شوند. مرز بین تومور و پارانشیم مغز مشخص است و اطراف آن ادم و گلیوز واکنشی دیده می‌شود. شایعترین متاستازها: ریه، پستان، پوست (ملانوم)، کلیه و گوارش متاستازها یک چهارم تا یک دوم تومورهای داخل جمجمه را تشکیل می‌دهند.

## نئوپلاسم‌های رویانی (اولیه)

### مدولوبلاستوم

شایعترین نئوپلاسم ابتدایی نورونی - گلیالی دستگاه عصبی است که از نورواکتودرم مشتق می‌شود.

اغلب در کودکان و منحصراً در مفهوم دیده می‌شود.

مدولوبلاستوم بسیار پرسلوول است و دارای صفحاتی از سلول‌های آنالپلاستیک (Small blue cells) می‌باشد. (سلول‌های کوچک با هسته پرنگ و سیتوپلاسم اندک) اغلب در بین سلول‌های توموری Homer wright Rosette دیده می‌شود (قرارگیری سلول‌های تومورال اطراف ناحیه نوروپل مرکزی) - میتوز فراوان است.

**نکته:** مدولوبلاستوم به شدت بدخیم بوده (پروگنوز بد) اما نسبت به اشعة بسیار حساس است.

## سایر تومورها

### CNS اولیه

اغلب به صورت لنفوم سلول B بزرگ منتشر رخ می‌دهد. لنفوم شایعترین نئوپلاسم CNS در افراد دچار نقص اینمنی است که تقریباً همیشه با عفونت EBV همراه است. بعد از ۶۰ سالگی (افراد مسن) شایعتر است.

وجه افتراق لنفوم اولیه CNS از لنفوم متاستاتیک به مغز (ثانویه):

۱. در نوع اولیه ندول‌های متعدد توموری درون پارانشیم مغز وجود دارد و درگیری خارج از CNS غیرمعمول است
۲. نوع ثانویه معمولاً پارانشیم مغز را درگیر نمی‌کند. (ممولاً درگیر CSF یا منظر).

در بررسی میکروسکوپیک: سلول‌های بدخیم از نوع سلول B بزرگ تمایل به قرارگیری در اطراف عروق و بطن‌ها دارند. تومورهای مرتبط با EBV حاوی مناطق وسیعی از نکروز هستند.

لنفوم نسبت به تومورهای گلیال حدود نسبتاً واضح تر دارد، اما به اندازه متاستازها مجزا نمی‌باشند.

**نکته:** مارکر CD20 جهت تأیید سلول‌های B کمک کننده است.



### ◆ بیماری فون هیپل لیندو:

**اختلال ژنتیکی:** ژن سرکوبگر VHL، پروتئین VHL، آثیوزنر در پاسخ به هیپوکسی را کنترل می‌کند)

**اختلالات بالینی:** همانزیو بالاستوم مخچه و رتین و کمتر در ساقه مفرز و نخاع - کیست در کبد، کلیه، پانکراس و افزایش احتمال RCC دو طرفه.

**همانزیوبلاستوم،** تظاهر نورولوژیک اصلی بیماری است که در ظاهر به صورت نئوپلاسم بسیار پر عروق به صورت ندول جداری در کیست بزرگ و پر از مایع دیده می‌شود. (شیبیه آستروستوم پیلوستیک) و در مخچه شایعتر است.

در بررسی میکروسکوپیک، محلوطنی از مویرگ‌ها یا عروق کمی بزرگتر با جدار نازک همراه با سلول‌های استرومایی بینابینی واکوئله و PAS مثبت و غنی از لبید در بین آن‌ها دیده می‌شود.

### سندرم‌های توموری خانوادگی

#### ◆ توبروس اسکلروز:

**اختلالات ژنتیکی:** یک سندرم اتوزوم غالب است.

(۱) ژن سرکوبگر TSC1 که هامارتین را کد می‌کند.

(۲) ژن سرکوبگر TSC2 که توبیرین را کد می‌کند.

**اختلالات بالینی:** هامارتوم‌های کورتیکال CNS به نام توبر (به معنای گره) که با صرع همراهند، هامارتوم‌های ساب اپاندیمال که موجب هیدروسفالی انسدادی می‌شوند. آثیومیولیوم کلیوی، هامارتوم گلیال شبکیه، لنفانزیومیوماتوز ریوی، رابدمیوم قلبی.

**ظایعات هلدی شامل آثیوفیروم،** ضخیم شدن چرم مانند پوست به صورت پلاک‌های موضعی (shagreen patches)، نواحی هیپویگماتنه شبیه برگ درخت زبان گنجشک (ashleaf patches) و فیروم زیر ناخن.

آستروستاتیوم غول آسای ساب اپاندیمال شایع است.

### Tuberous Sclerosis

**A - Ashleaf spots**

**S - Shagreen patches**

**H - Heart rhabdomyosarcoma**

**L - Lung hamartomas**

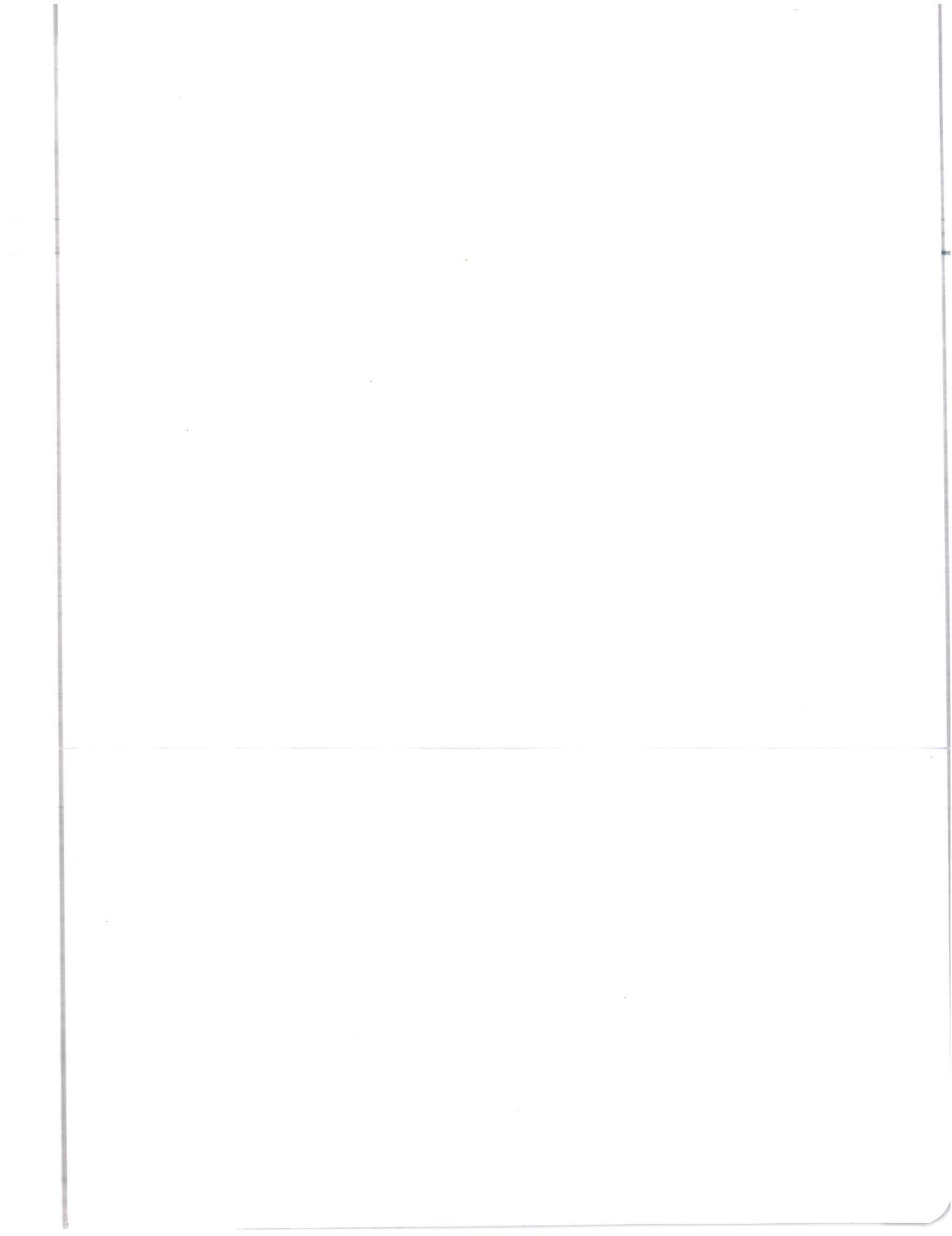
**E - Epilepsy from cortical tubers**

**A - Angiomyolipoma in kidney**

**F - Facial Angiofibroma**

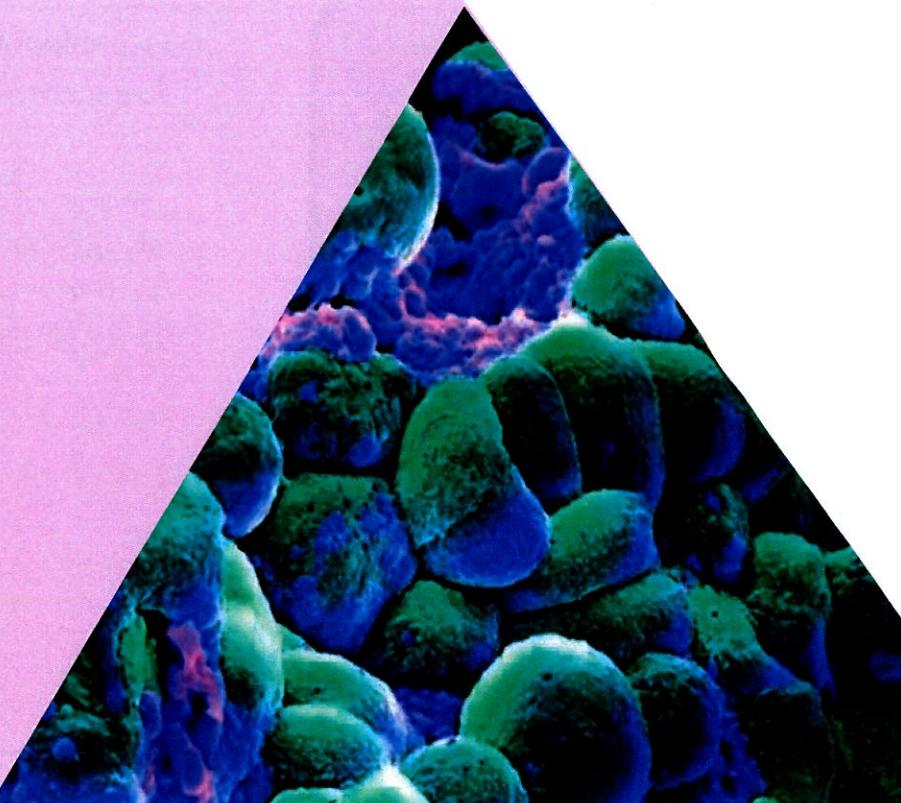
در نمای ماکروسکوپی هامارتوم‌های کورتیکال سفت‌تر از قشر طبیعی و ظاهری شبیه سبیزمنی دارند که Tuber نامیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک، هامارتوم‌های کورتیکال از نورون‌های بزرگ درهم، بدون نظم و قادر لایه بندی طبیعی قشر مغز تشکیل شده است که نمایی بینابین نماهای نورونی و سلول گلیال را باز می‌کند و دارای هسته بزرگ وزیکولار، هستک برجسته و سیتوپلاسم فراوان صورتی می‌باشد.



# سیستم تناسلی مردانه

## فصل سوم



# سیستم تناسلی مردانه

## کارسینوم زگیلی (Verucous carcinoma)

از انواع SCC است و وابسته به HPV نیست و الگوی رشد پاپیلار دارد.

**در بررسی مورفولوژی:** بدون آتبیسی سلولی است و حاشیه‌های عمیق، گرد و جبابی (bulbous) دیده می‌شود. در حالیکه SCC حاشیه‌های ارتضاحی و نامنظم همراه با آتبیسی دارد.

**نکته:** به صورت موضعی تهاجم می‌کند اما متاستاز نمی‌دهد.

## ضایعات Testis

### کریپتور کیدیسم

عدم نزول بیضه به داخل اسکروتوم بعد از سن یک سالگی است. در حالت طبیعی: در ماه سوم بارداری نزول بیضه‌ها از حفره شکمی به داخل لگن رخ می‌دهد. در ۲ ماه آخر بارداری: نزول بیضه از لگن به اسکروتوم، اما الزاماً نزول کامل در بدو تولد رخ نمی‌دهد. در بیضه نزول نکرده، خطر عقیمی و بدخیمی (۳-۵ برابر) افزایش می‌یابد. در کریپتور کیدیسم یک طرفه، احتمال آتروفی و بدخیمی در گناد نزول کرده طرف مقابل، افزایش می‌یابد.

در بررسی مورفولوژی، ممکن است در ابتدای زندگی، بیضه‌ها دارای ابعاد طبیعی باشند. در سن ۶-۵ سالگی در صورت عدم درمان، آتروفی توبول‌ها دیده می‌شود و تا زمان بلوغ پیشرفت می‌کند.

گاه کانون‌هایی از نئوپلازی سلول زایای داخل توبولی

**(Intra tubular germ cell neoplasia)** تیز دیده می‌شود که می‌تواند منشاء تومورهای سلول‌های زایا (germ cell) باشد.

## نئوپلاسم‌های آلت

پوشش این ناحیه از اپی‌تلیوم سنجاق‌فرشی است و بیش از ۹۵٪ نئوپلاسم‌ها از آن منشاء می‌گیرند.

**نئوپلاسم‌های Penis:**

- **مهاجم:** کارسینوم وروکوز، (سطح‌نش نمای زگیلی دارد)، SCC
- **Insitu:** بیماری بوون

## بیماری بوون (Bowen Disease)

کارسینوم درجا (CIS) در این ناحیه است و به صورت یک پلاک منفرد بر روی تنہ آلت تناسلی قرار دارد.

**در بررسی مورفولوژی:** سلول‌های اپی‌تلیالی دیسپلاستیک بوده و میتوز پراکنده دیده می‌شود. اما نکته مهم سلامت غشای پایه است و سلول‌ها به استرومای زیرین تهاجم نمی‌کنند.

در ۱۰٪ موارد خطر تبدیل این بیماری به کارسینوم مهاجم سنجاق‌فرشی (SCC) وجود دارد.

## کارسینوم سلول سنجاق‌فرشی در Penis

**پیسک فاکتورهای آن عبارتند از:**

- ✓ بهداشت ضعیف که منجر به مواجهه با **کارسینوژن‌های موجود در اسمگما (smegma)** می‌شود (ترشح غدد سباسه در زیر پره‌پوس)
- ✓ **HPV نوع ۱۶ و ۱۸**
- ✓ مردان ختنه نشده سیگاری و بالاتر از ۴۰ سال

**در بررسی ماکروسکوپیک:** به صورت ضایعه‌ای پاپولار، کراسه است و خاکستری رنگ در Prepuce glans یا دیده می‌شود که بعداً زخمی شده و ضایعه‌ای سفت، زخمی و با حدود ناشخص را ایجاد می‌کند.

**در بررسی میکروسکوپی:** به صورت معمول SCC کراتینیزه می‌باشد (شیبیه سایر نقاط بدن)



بیضه مجاور Germ cell tumors در همه موارد دیده می‌شود.

نئوپلاسم‌های بیضه به دو دسته‌ی کلی تقسیم می‌شود:

### (۱) شایعترین نئوپلاسم بیضه Germ cell tumors

هستولند، عالم‌همگی بدخیم می‌باشند.

### (۲) نئوپلاسم‌های Sex cord-stromal

شامل سلول‌های سرتولی یا لیدیگ یا سرتولی-لیدیگ، غیرشایع و اغلب خوش خیم‌ترند و بدلیل ترشح هورمونی، اختلالات اندوکرین ایجاد می‌کنند.

تومورهای سلول زایای بیضه (Germ Cells) به دو دسته

تومورهای سلول زایای سeminom و غیر-seminom طبقه‌بندی می‌شوند.

### سminom

۵۰٪ نئوپلاسم‌های Germ cells را به خود اختصاص می‌دهد.  
(شایعترین نئوپلاسم زرم سل).

در بررسی ماکروسکوپی: به صورت تووده‌هایی بزرگ با حدود مشخص، خاکستری، سفید رنگ با قوام نرم هستند که از سطح برش بیضه بیرون می‌زنند.

در بررسی میکروسکوپی: صفحاتی مشکل از سلول‌های

بزرگ با حدود سلولی **مشفصل**، سیتوپلاسم شفاف حاوی گلیکوزن PAS مثبت، هسته‌های گرد با هستک واضح دیده می‌شود که توسط بافت فیبرو به لبول‌هایی تقسیم می‌شوند. در این تیغه‌های فیری، ارتشاع لنفوسيت و گاه التهاب گرانولومی دیده می‌شود.

در ۱۵٪ موارد سلول‌هایی شبیه سن سیتوتروفوبلاست نیز

وجود دارند که منشأ افزایش خفیف hCG در سminom هستند

### نکات مهم:

- گاه در تووده‌های سminom بزرگ نکروز انعقادی کانونی دیده می‌شود اما خونریزی وجود ندارد. **فوندیزی نشانه وجود یک جزء توموری غیر-seminomی سلول‌های زایاست.**

- شایعترین محل متاستاز دیررس سminomها، غدد لنفاوی ایلیاک و پاراآنورتیک می‌باشد.

- تومور مارکرهای سminom بیضه LDH است، AFP ترشح نمی‌کند و در ۱۰٪ موارد hCG دیده می‌شود.**

- سminom به رادیوتراپی کاملاً حساس است و به شیمی درمانی نیز خوب پاسخ می‌دهند و مدت زمان طولانی به صورت موضعی باقی می‌ماند و بهترین پروگنووز را دارد.

موارد زیر نیز تغییرات آتروفیک بیضه مشابه با کریپتوکیدیسم دارند:

✓ ایسکمی مزمن

✓ ترومما

✓ پرتودرمانی

✓ شیمی درمانی

✓ حالات هیپراستروژنیسم مثل سیروز

### ضایعات التهابی

- ارکیت و اپیدیدیمیت غیراختصاصی: به صورت عفونت اولیه ادراری شروع شده و به بیضه گسترش می‌یابد. بیضه متورم و دردناک است و در بافت شناسی ارتشاع التهابی با نوتروفیل فراوان دیده می‌شود.

- ارکیت در نتیجه‌ی عارضه‌ی اوریون: در مردان بالغ شایعتر از کودکان است. در بافت شناسی عمدتاً ارتشاع التهابی لتفوپلاسماسیتی دیده می‌شود.

- سل: معمولاً با اپیدیدیمیت شروع شده و بیضه به طور ثانویه درگیر می‌شود. در بافت شناسی التهاب گرانولوماتوز و نکروز پنیدی (کازئو) دیده می‌شود.

### نئوپلاسم‌های بیضه

مهمنترین علت بزرگی بدون درد و سفتی بیضه‌ها هستند.

عوامل خطر عبارتند از:

#### ۱) کریپتوکیدیسم

۲) سندروم‌های مرتبط با دیس‌آنژی بیضه مثل testicular Feminization (سندروم عدم حساسیت به اندروژن) و سندروم کلاین فلتر

ناهنجاری‌های گروه‌بندی در تمام germ cell tumors ایزوکروموزوم بازوی کوتاه کروموزوم ۱۲p (i12p) می‌باشد.

#### ۳) چند نکته:

- احتمال خطربخیمی در برادران بیمار مبتلا به سرطان‌های بیضه افزایش می‌یابد. (سابقه‌ی فامیلی اهمیت دارد)

- وقوع سرطان در یک بیضه، خطر نئوپلازی در سمت مقابل را نیز افزایش می‌دهد.

- اغلب تومورهای بیضه از ضایعات درجا منشاء می‌گیرند که به صورت نئوپلاسم سلول زایای داخل توبول مشخص می‌شود. این ضایعات در کریپتوکیدیسم و دیس‌آنژی بیضه‌ها ایجاد می‌شوند.

- ضایعات درجا (in situ) به صورت کانون‌هایی در بافت طبیعی



## کوریوکارسینوم

در بررسی میکروسکوپی از صفحات سلول‌های مکعبی کوچک شبیه سیتوتروفوبلاست تشکیل شده‌اند که به طور نامنظم با سلول‌های سن سیتوشیوتروفوبلاست بزرگ احاطه شده‌اند.

در رنگ‌آمیزی ایمونو‌هیستوشیمی، HCG در سیتوپلاسم سلول‌های سن سیتوتروفوبلاستی دیده می‌شود. در ۱۰۰٪ موارد افزایش سطح HCG سرم وجود دارد.

## تراتوم

تراتوم: توموری که سلول‌های زایای نئوپلاسمی در مسیر سلول‌های سوماتیک تمایز می‌یابند.

در شیرخواران و کودکان عمدتاً خالص (pure) و همگی خوش‌خیم هستند. در بالغین عمدتاً به صورت mixed با سایر تومورها و اغلب بدخیم هستند و بدون توجه به وجود عناصر بالغ تا نابالغ متاستاز می‌دهند.

در میکروسکوپی مجموعه‌ی ناهمگون و در هم از سلول‌ها یا بافت‌های مختلف عصبی، عضلانی، پوشش سنگفرشی (پوست)، تیروئید، پوشش برونژ یا گوارشی دیده می‌شود که در یک استرومای فیبرو یا میگزوئید قرار می‌گیرند.

عناصر ممکن است بالغ (تراتوم mature) یا نابالغ شبیه بافت جنینی (تراتوم immature) باشند.

## تومورهای ژرم سل Mixed

در سنین ۱۵-۳۰ سال شایعتر است و دارای الگوهای ترکیبی مختلفی می‌باشد که **شایع‌ترین آنها، ترکیب تراتوم + کارسینوم امبریونال** است.

در ۹۰٪ موارد افزایش سطح HCG و AFP سرم دیده می‌شود. تفاوت تومورهای سمینومی و غیرسمینومی سلول زایا:

- سمینوم: تا مدت‌ها محدود به بیضه، متاستاز در مراحل دیرتر و عمدتاً لنفاوی (ایلیاک و پاراآورت)
- غیرسمینومی: زودتر متاستاز می‌دهند. هم از طریق خون و هم لنفاوی و شایع‌ترین متاستاز خونی کبد و ریه است.

**افزایش تومور مارکرهای سرمی:**

- ✓ HCG: کوریوکارسینوم و سایر تومورهای حاوی سن سیتوشیوتروفوبلاست
- ✓ آلفافیتوپروتئین: تومور کیسه زرد
- ✓ LDH: سمینوم

## تومور اسپرماتوسیتیک

در گذشته سمینوم اسپرماتوسیتیک نامیده می‌شد ولی از نظر بالینی و بافت شناسی یک تشخیص مجزا است.

در بررسی بافت شناسی سلول‌های چندوجه‌ی در اندازه‌های مختلف دیده می‌شود.

نکته: برخلاف سمینوم‌ها **فاقد ارتضاح لنفوسيتي**، گرانولوم و سن سیتوتروفوبلاست هستند. با نشوپلازما داخل توبولي Germ cells همراه نیسلند و متاستاز نمی‌دهند.

## کارسینوم امبریونال

در بررسی ماکروسکوپیک: از توده‌های مهاجم باحدود نامشخص دارای کانون‌های نکروز و خونریزی تشکیل شده‌اند.

در بررسی میکروسکوپیک: سلول‌های نئوپلاستیک، بزرگ بوده حدود سلولی نامشخص، سیتوپلاسم بازووفیل، هسته‌های بزرگ با هستگ برجهستگ دارند. سلول‌ها، به صورت صفحه‌ای، ساختارهای غددی و گاه پایپلری دیده می‌شوند.

## تومور کیسه زرد (تومور سینوس اندودرمال)

شایع‌ترین نئوپلاسم اولیه بیضه در کودکان زیر ۳ سال هستند و در این سن پروگنووز بسیار خوبی دارد. در بالغین اغلب به صورت Mixed همراه با کارسینوم امبریونال دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: سلول‌های اپی‌تلیال مکعبی کوتاه تا استوانه‌ای، تشکیل ساختمان‌های صفحه‌ای، رتیکولاز (شبکه‌ای) غدد، پایپلری و میکروسیستیک می‌دهند. گاه سلول‌های تومورال در کنار یکدیگر جمع شده و ساختارهایی شبیه گلومرول اولیه را یادآوری می‌کنند که به آن **اجسام شیلر - دوال Schiller - Duwall** (Schiller-Duwall bodies) گفته می‌شود. (مهم)

گلبول‌های هیالینی اورینوفیلیک حاوی آلفا یک آنتی‌تریپسین و آلفا فیتوپروتئین در سیتوپلاسم سلول‌های تومورال مشهود می‌باشد. با افزایش سطح سرمی آلفافیتوپروتئین نیز همراه است.

## هیپرپلازی خوش خیم پروستات

این بیماری بسیار شایع بوده و شیوع آن با افزایش سن افزایش می‌یابد. در ایجاد BPH، آندروژن‌ها نقش تقویت‌کننده دارند. DHT (دی‌هیدروتستوسترون) محرك هورمونی اصلی برای تکثیر اجزاء غددی و استرومایی پروستات است. که بواسطه‌ی آنزیم ۵ آلفا‌دی‌کتاز از تستوسترون در گردش ایجاد می‌گردد.

BPH تقریباً همیشه در قسمت داخلی نامهیه بینایین پروستات رخ می‌دهد.

در بررسی ماکروسکوپیک: در سطح مقطع، ندولاریتی دیده می‌شود. (ندول‌های متعدد با حدود مشخص و برجسته)

**در بررسی میکروسکوپیک:** تکثیر هر دو جزء غددی و استرومایی دیده می‌شود.

غدد هیپرپلاستیک متسع و مفروش از اپی‌تیلوم دولایه، (بازال مسطح و استوانه‌ای بلند) دیده می‌شوند. گاه برآمدگی‌های پایپلاری نیز داخل غدد دیده می‌شود. غالباً مجاری غدد حاوی ماده پروتئینی غلیظ به نام اجسام آمیلارس هستند.

استرومایی تکثیر یافته فیبروغضلانی بین غدد دیده می‌شود.

## کارسینوم پروستات

علل احتمالی کارسینوم پروستات:

### (۱) آندروژن‌ها:

✓ سلطان پروستات در مردانی که پیش از بلوغ اخته شده‌اند ایجاد نمی‌شود.

✓ افزایش سطح سرمی آندروژن‌ها با افزایش خطر کنسر پروستات همراهی ندارد.

(۲) وراثت: افزایش خطر کارسینوم پروستات در بستگان درجه اول فرد مبتلا و برخی نژادها

### (۳) عوامل محیطی

✓ شیوع بیشتر در مناطق جغرافیایی خاص رژیم غذایی غنی از چربی

(۴) تغییر ژنتیکی اکتسابی: ژن‌های الحاقی TMPRSS2-ETS در ۶۰-۴۰٪ سلطان‌ها

از نظر آناتومیک به چهار منطقه پری اورتال، ناحیه مرکزی، ناحیه بینایین (ترنزویشنال) و ناحیه محیطی تقسیم شود.

از نظر بافت‌شناسی، از ساختارهای غددی مفروش از اپی‌تیلوم و لایه میوپلی تلیال، واقع در استرومای همبندی تشکیل شده است.

ضایعات هیپرپلاستیک عمده در مناطق پری اورتال و بینایینی داخلی و اغلب کارسینوم‌ها در نواحی محیطی دیده می‌شوند. در نتیجه اغلب کارسینوم‌ها در معاینه رکتال قابل تشخیص هستند.

## پروستاتیت‌ها

تشخیص پروستاتیت بر اساس بیوپسی نیست زیرا یافته‌های آن غیراخلاصی است و بیوپسی از یک پروستات عفونی منجر به سپسیس می‌شود. استثنای پروستاتیت‌های گرانولومی است که برای رد کنسر حتماً باید بیوپسی انجام شود.

### (۱) پروستاتیت حاد باکتریال:

توسط عوامل ایجاد کننده UTI مثل باسیل‌های گرم منفی روده‌ای (مهمنترین آنها اشرشیا E.Coli) ایجاد می‌شود.

### (۲) پروستاتیت مزمن باکتریال

### (۳) سندرم درد لگنی مزمن:

که به انواع التهابی (حضور لکوسیت در ترشح پروستات) و غیرالتهابی (بدون لکوسیت) تقسیم می‌شود.

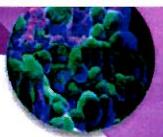
### (۴) پروستاتیت گرانولوماتو:

از انواع پروستاتیت مزمن است و به دلایل متعددی دیده می‌شود: ✓ شایعترین علت پروستاتیت گرانولوماتو، تزریق BCG جهت درمان کسر سطحی مثانه است که از لحاظ بافت شناسی با سل پروستات غیرقابل افتراء است.

✓ پروستاتیت گرانولوماتو قارچی فقط در افراد دچار ضعف ایمنی دیده می‌شود.

✓ انواع پروستاتیت گرانولوماتو غیراخلاصی در اثر واکنش جسم خارجی به ترشحات مجرأ و آسینی‌های پاره شده و نیز پس از جراحی پروستات (TURP) دیده می‌شود.

☞ نکته: تنها نوع پروستاتیت است که به دلیل سفتی پروستات و افتراء از کانسر، بیوپسی صورت می‌گیرد.



## STD

## سیفیلیس

در مبتلایان به HIV شایعتر است و احتمال درگیری اندامها و نوروسیفیلیس بیشتر است.  
توسط اسپیروکت تپوونما پایدده که تنها میزبان طبیعی آن انسان است ایجاد می‌شود.

تست‌های سرولوژی برای سیفیلیس			
تست‌های آنتی‌بادی غیر تپوونمایی		تست‌های آنتی‌بادی تپوونمایی	
MHATP	FTA-ABS	VDRL	RPR
ستجش آنتی‌بادی علیه آنتی‌زن	(اندازه‌گیری آنتی‌کاردولین آنتی‌بادی)		
اختصاصی ارگانیسم			
۴-۶ هفته پس از ورود اسپیروکت‌ها	۱-۲ هفته پس از ورود اسپیروکت		
مثبت می‌شوند.	مثبت می‌شوند.		
علیرغم دریافت درمان تا مدتی طولانی	۴-۶ هفته مثبت باقی می‌مانند		
مثبت باقی می‌مانند	با درمان تیتر آنها افت می‌کند و نهایتاً		
منفی می‌شوند	منفی می‌شوند		
احتمال مثبت کاذب کل نتایج: %۲	احتمال مثبت کاذب بیولوژیک		
	۱۵٪ VDRL		
عمدتاً به منظور تأیید استفاده می‌شود	مغاید جهت غربالگری		
(در موارد تست‌های غیرتپوونمایی	(در مرحلهٔ ثانویه قوبای مثبت هستند و		
مثبت)	در مرحلهٔ ثالثیه منفی می‌شوند.)		

ضایعهٔ پاتوگنومونیک سیفیلیس، اندازه‌تیریت تکثیری به همراه ارتشاج غنی از پلاسماسیل است.

## سیفیلیس اولیه:

پس از طی دوره کمون (به طور متوسط ۲۱ روز)، ضایعه‌ای به نام شانکر در محل ورود میکروب در شریک جنسی دیده می‌شود. شانکر در آغاز به صورت پاپول سفت (افتراق از شانکر نرم هموفیلوس دوکره‌ای) و کوچک است که بتدریج بزرگ شده، زخمی بدون درد با حدود مشخص و قاعده‌ای مرتبط و تمیز به وجود می‌آورد. در میکروسکوپ‌های معمول با نگ‌آمیزی نقره مانند وارتبین استارای اسپیروکت‌ها قابل رویت هستند.

در بررسی میکروسکوپیک: اغلب کارسینومهای پروستات از نوع آدنوکارسینوم با درجات تمایز خوب تا متوسط هستند.

ضایعات با تمایز بهتر، از غدد پشت به پشت (Back to back) بدون وجود استرومای در بین غدد تشکیل شده‌اند. غدد مزبور کوچکتر از غدد طبیعی بوده و از یک لایه سلول مکعبی مفروش شده‌اند و لایه قاعده‌ای موجود در غدد طبیعی وجود ندارد.

سلول‌های توموری سیتوپلاسم روشن تا بینش، هسته بزرگ و یک یا چندین هستک بزرگ دارند. با افزایش درجه تومور، ساختارهای غددی نامنظم، یا نماهای پاپیلری، غربالی (cribriform) و گاه صفحه‌ای دیده می‌شود.

**نکته:** یکی از ابزارها برای grading (درجه‌بندی) کارسینوم پروستات، سیستم Gleason است که براساس میدان تمایز غددی و نمای رشد تومور در استروما است.

درجه یک نمایانگر تمایز یافته‌ترین تومورها و با بهترین پروگنوز بوده درجه ۵ هیچ تمایز غددی را نشان نمی‌دهند. (بدترین پروگنوز غربالگری سرطان پروستات با ترکیب PSA و DRE است،

زیرا اغلب کانسرها کوچک، غیرقابل لمس و بدون علامت هستند. کنسر پروستات به علت موقعیت محیطی آن با احتمال کمتری نسبت به BPH منجر به انسداد پیشابرایه می‌شود. ممکن است در اوایل بیماری متابستاز به غدد لنفاوی رژیونال لگنی دیده شود. تهاجم به رکنوم غیرشایع است.

در کارسینوم مهاجم متابستاز به استخوان شایع است که عمدتاً استئوبلاستیک می‌باشد.

## محدودیت PSA:

**۱**- PSA، آنتی‌زن اختصاصی پروستات و نه آنتی‌زن اختصاصی کارسینوم پروستات است و علاوه بر اپی‌تیلوم پروستات طبیعی در بدخیمی پروستات، پروستاتیت‌ها و هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات؟ انفارکتوس و دستکاری‌های پروستات نیز افزایش می‌یابد.

**۲**- PSA در تعدادی از کارسینومهای پروستات افزایش نمی‌یابد. فایده‌ی PSA: پس از تشخیص سرطان، اندازه‌گیری‌های سریال PSA در ارزیابی پاسخ به درمان و همچنین کشف عود یا بیماری منتشر ارزشمند است.



### ◆ سیفیلیس ثالثیه:

شامل انواع زیر است:

**(۱) آنورتیت سیفیلیسی** در مردان بسیار شایعتر بوده و اساساً به صورت اندارتیت اوبلیتران آنورت پروگزیمال است، که می‌تواند منجر به آنوریسم شود.

**(۲) نوروسیفیلیسی** انواع آن عبارتند از: بیماری مزمن مننگووسکولا، تابس دور سالیس و پارزی عمومی

**(۳) سیفیلیس ثالثیه خوش خیم:** با ایجاد **گوم** مشخص می‌شود که شایعترین محل آنها، استخوان (شکستگی پاتولوژیک و تورم)، پوست و مخاطلات (ضایعات ندوهار یا زخمی) می‌باشد. گوم در بررسی ظاهری، به صورت توده‌ای سفت و نامنظم از بافت نکروزه است که توسط بافت همبندی احاطه شده است.

در بررسی میکروسکوپیک گوم: گرانولومی با نکروز انعقادی مرکزی و در اطراف آن ارتashان التهابی مشکل از لنفوپلاسماسل ماکروفاژهای فعال یا سلول‌های اپی‌تلیوئید و گاه سلول‌های **giant** دیده می‌شود. در بخش محیطی بافت فیروز دیده می‌شود.

**اسپیروکت‌ها** بندرت در **ضایعات** دیده می‌شوند. پس **کمتر از مراحل اولیه و ثانویه** مسری است. در این مرحله تست‌های سرولوژیک غیرتریبونمایی منفی و تست‌های آنتی‌بادی تریبونمایی مثبت می‌باشند.

### سیفیلیس مادرزادی

سه تظاهر دارد: **۱- مرده زایی، ۲- سیفیلیس نوزادی - ۳- سیفیلیس مادرزادی** دیررس

در موارد مرده بدنیا آمده شایعترین تظاهرات عبارتند از:

○ هپاتومگالی و فیروز پانکراس

در استخوان‌ها، التهاب، تخریب محل اتصال استئوکندرال در استخوان‌های بلند و جذب و فیروز استخوان‌های پهن جمجمه دیده می‌شود.

○ ریه، سفت و رنگ پریده می‌شود که به دلیل ارتashان سلول‌های التهابی و فیروز جدار آلوئول (بنومونی آلبی) می‌باشد.

### سیفیلیس نوزادی

نوزادان مبتلا دچار رینیت مزمن و ضایعات جلدی مخاطی مشابه ضایعات سیفیلیس ثانویه در بالغین می‌شوند.

در بررسی میکروسکوپیک شانکر: از بین رفتن اپیدرم در ناحیه زخم و هیبریلارزی در محیط آن مشاهده می‌شود. در درم، ارتashان لنفوسيت و پلاسماسل و اندارتیت پرولیفراتیو دیده می‌شود.

اندارتیت پرولیفراتیو شامل هیبرتروفی و تکثیر اندوتلیوم، فیروز انتیما و تنگی مجرای رگ می‌باشد. گاه لنفادنوباتی ناحیه‌ای بدون درد نیز دیده می‌شود.

در بررسی سرولوژی: آزمون‌ها در مراحل اولیه، عدتاً منفی هستند. بنابراین در صورت شک تشخیصی باید از بررسی ضایعه شانکر با **میکروسکوپ Dark field** استفاده کرد و که توسط آن اسپیروکت‌ها قابل مشاهده‌اند.

### ◆ سیفیلیس ثانویه:

حدوداً ۲ ماه پس از محو شدن شانکر و در بیماران درمان نشده ایجاد می‌شود. از دو گروه **ضایعه تشکیل شده** است: **ضایعات جلدی - مخاطی و لنفادنوباتی وسیع**.

○ **ضایعات جلدی:** ماکولوپاپولا، پوسچولا یا پوسته ریزنده هستند. توزیع متقارن داشته و در کف دست و پا شایع است.

گاه ضایعاتی بر جسته با قاعده پهن به نام **کوندیلوما لاتا** در مناطق مرطوب پوست مثل کشاله ران و زیر بغل دیده می‌شود.

○ **ضایعات مخاطی** شبیه کوندیلوما لاتا در حفره دهان، حلق و دستگاه تناسلی خارجی دیده می‌شود.

✓ اسپیروکت‌ها نیز قابل رویت هستند که مانند سیفیلیس اولیه مسری می‌باشد.

✓ در بررسی بافت شناسی اندارتیت تکثیر مشخصه بیماری است

✓ ضایعات جلدی-مخاطی سیفیلیس اولیه و ثانویه پر از اسپیروکت و به شدت آلوده کننده می‌باشد.

○ **لنفادنوباتی:** در گردن و ناحیه اینگوئیال شایعتر می‌باشد. در این مرحله هم تست آنتی‌بادی‌های تریبونمایی و هم غیرتریبونمایی قویاً مثبت هستند.

در نهایت بیماران وارد مرحله تأخیری نهفته بدون علامت می‌شوند و ۵ تا ۲۰ سال بعد دچار علامت سیفیلیس ثالثیه می‌شوند.



در بررسی بافت شناسی غده لنفاوی، التهاب گرانولومی به همراه کانون‌های نکروز نامنظم و حاوی ارتشاح نوتروفیل (آپسی ستاباک) مشهود است و انکلوزیون‌های کلامیدیایی در سیتوپلاسم سلول‌های اپیتلیومی یا سلول‌های التهابی وجود دارد.

### شانکروئید (شانکر نرم)

عامل آن **هموفیلوس دوکرئی** یک کوکوباسیل گرم منفی و کوچک است که منجر به بیماری زخمی حاد و لنفادنویاتی می‌شود. ۷-۴ روز پس از ورود باسیل به بدن، پاپولی اریتماتو و دردناک ایجاد می‌شود که پس از چند روز تبدیل به یک زخم نامنظم می‌شود. برخلاف شانکر سیفلیس ضایعه نرم است و ممکن است متعدد باشد. غدد لنفاوی بزرگ (bulboes یا خیارک) و دردناک ممکن است با خوردنگی پوست سبب ایجاد زخم‌های مزمن درناشونده گردد.

در بررسی میکروسکوپیک زخم: از سطح به عمق به ترتیب سه لایه دیده می‌شود:

- ✓ نوتروفیل و فیرین
- ✓ بافت گرانولاسیون حاوی کانون‌های از نکروز و عروق
- ترومبوزه
- ✓ ارتشاح متراکم لنفوپلاسماسیتی در عمق

**نکته:** محیط کشت اختصاصی در دسترس نیست و تشخیص تنها بر اساس شواهد بالینی است.

### گرانولوم اینگوئیال

یک STD فیروزان مزمن است که به وسیله **کالیماتوباکتریوم گرانولوماتیس** که باسیل گرم منفی کپسول‌دار است ایجاد می‌شود. بافت گرانولاسیون فراوانی تولید می‌شود که در ظاهر به صورت تودهای نرم بنظر می‌رسد. برخلاف نام بیماری و برخلاف شانکروئید، درگیری غدد لنفاوی نادر بوده یا تنها تغییرات واکنشی غیراختصاصی دیده می‌شود.

### سیفیلیس مادرزادی دیررس

سیفیلیس مادرزادی درمان نشده که بیش از ۲ سال طول کشیده باشد. **ظاهرات آن عبارتند از:** تریاد هوچینسون (دندان‌های پیشین مرکزی شکافدار، کراتیت بینایینی و کری عصبی). ساق پای شمشیری، دندان‌های آسیای توت شکل، منژیت مزمن، بینی زینی شکل.

### سوزادگ (Gonorrhea)

**نکته:** همراهی با سایر STD‌ها به خصوص کلامیدیا تراکوماتیس شایع است.

انسان تنها مخزن **نایسیریا گنونو** آمی باشد و تماس مستقیم با مخاط فرد آلوده منجر به انتقال آن می‌شود. باکتری توسط مولکول‌های چسبندگی و پیلی به اپیتلیوم استوانه‌ای یا ترنسیشنال متصل می‌شود و از میان آنها به بافت‌های زیرین نفوذ می‌کند. در رنگ‌آمیزی گرم (gram stain) ترشحات اورترا، دیلوكوک گرم منفی فراوان در سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها (ایتراسلولا) دیده می‌شود. عفونت گنوکوکی دستگاه تناسلی با انتشار به حفره صفاق سبب گسترش اگزودا به نواحی پاراکولیک راست و کبد شود و پری هپاتیت گنوکوکی ایجاد کند.

عفونت منشر (توسینوویت، آرتربیت و ضایعه پوستی) عمدها در افراد مبتلا به کمبود کمپلمان رخ می‌دهد و سوش‌های مزبور به عمل لیتیک کمپلمان مقاومند. علامت در مردان: سوزش و تکرار ادرار و ترشحات موکوسی-چركی اورتا.

### اورتریت و سرویسیت غیر گنوکوکی

عفونت با کلامیدیا تراکوماتیس شایعترین علت STD و پس از آن اوره آپلاسما در مقام دوم غیر گنوکوکی قرار می‌گیرد. کلامیدیا تراکوماتیس، باسیل گرم منفی کوچک و انگل داخل سلولی اجباری است.

کلامیدیا در برش‌های بافتی با رنگ‌آمیزی گره دیده نمی‌شود و قادر به شد در محیط‌های کشت محصول نیست. بهترین روش تشخیص کلامیدیا، آمپلیفیکاسیون اسیدهای نوکلئیک (PCR) در ادرار است.

### لنفوگرانولوم و نزوم (LGV)

در مرحله ابتدایی پاپول و زخم ناحیه تناسلی و در ادامه لنفادنویاتی اینگوئیال یا فمورال دردناک یک طرفه همراه با تشکیل فیسول ایجاد می‌کند.

توسط کلامیدیا تراکوماتیس اما گونه‌ای متفاوت از ایجاد کنندگان سرویسیت و اورتریت غیر گنوکوکی رخ می‌دهد. (نوع L3, L2, L1)



بررسی بافت شناسی ضایعات اولیه عفونت تناسلی (وزیکول‌های قرمز و دردناک ناحیه تناسلی و مقعدی - رکتال) HSV.

۱. وزیکول‌های داخل اپیدرمی همراه نوتروفیل و سلول‌های حاوی انکلوزیون داخل هسته‌ای ویروسی مشخص (به نام انکلوزیون کلاسیک کودری نوع A) دیده می‌شود. این ساختارهای داخل هسته‌ای یکنواخت، ارغوانی بوده و با هاله شفاف احاطه می‌شود.

۲. سلول‌های آلووده به هم پیوسته و سلن‌سیوپلیوم‌های چند هسته‌ای ایجاد می‌کنند.

## مثانه

### وضعیت‌های غیرنوبلاستیک

- سیستیت باکتریال
- سیستیت هموراژیک (خونریزی دهنده): در مصرف سیکلوفسقامید و عفونت آدنوبیروسی
- سیستیت بینابینی: موجب سندرم درد لگنی مزمن، به ویژه در زنان می‌شود.  
علایم: درد سوپرپویک، هماچوری، سوزش ادرار، فیروز دیواره مثانه مالاکوپلاکی: بیماری التهابی به دلیل نقص عملکرد فاگوسیتی ماکروفاز
- در بررسی بافت شناسی: مواد دانه‌دار (گرانولار) فراوان داخل سیتوپلاسم ماکروفازها همراه با رسوبات معدنی لایه لایه گرد هم مرکز از جنس کلسیم به نام **میکائیلیس گوتمن** دیده می‌شود.
- سیستیت پولیوئید: در اثر تحریک مثانه، برجستگی‌های پولیوئیدی پهن و برجسته به دلیل ادم شدید زیر مخاطی **که نکته**: سیستیت پولیوئید از لحاظ بالینی و بافت شناسی با کارسینوم پاپیلاری یوروتیال اشتباہ می‌شود

### نوبلاست

کارسینوم یوروتیال: شایعترین سرطان مثانه علامت: هماچوری بدون درد عوامل خطر: سیگار، کارسینوئن شغلی، درمان با سیکلوفسقامید، رادیوتراپی، سابقه خانوادگی **که نکته**: کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) مثانه مرتبط با عفونت شیستوزوما هماتوپیوم است.

در بررسی میکروسکوپی: هیپرپلازی شدید اپیتلیومی در کناره‌های زخم دیده می‌شود که به علت شباهت به کارسینوم سنگفرشی، **سلول‌پاپیلیوماتوز هیپرپلازی** نامیده می‌شود.

در رنگ‌آمیزی گیمسای اسمر تهیه شده از اگزودا، کوکوباسیل ریز درون واکوئول‌های ماکروفاز تحت عنوان **اجسام دونوان** دیده می‌شود.

### عفونت با ویروس پاپیلوم انسانی HPV

این ویروس، اپیتلیوم سنگفرشی را درگیر می‌کند و دارای انواع مختلفی است که به دوگونه کم خطر و پرخطر تقسیم می‌شوند. عمدتاً در ناحیه تناسلی زیرگروه‌های کم خطر شامل نوع ۱۱، ۶ هستند که در آنها DNA ویروس با ژنوم میزان ادغام نمی‌شود و به صورت اپیزومی آزاد باقی می‌ماند.

این گروه سبب ایجاد ضایعاتی به نام کوندیلوما اکومیناتا (زگیل تناسلی) می‌شوند **در این میکروسکوپی**، تکثیر شدید اپیتلیوم سنگفرشی (اکانتوز)، پاپیلوماتوز و کوپیلوسیتوز دیده می‌شود. **کوپیلوسیتها**، که نشانه اصلی عفونت با HPV هستند، سلول‌های اسکواموس سطحی دارای هسته هیبرکروم، نامنظم و زاویه‌دار و **هاله شفاف دو ر هسته** می‌باشند، که ناشی از اثر سیتوپاتیک ویروس است.

### هرپس سیمپلکس تناسلی

شامل HSV نوع ۱ و ۲ است که به ترتیب عفونت دهانی و تناسلی ایجاد می‌کنند اغلب موارد تب خالهای مقعدی - تناسلی توسط ۲-HSV ایجاد می‌شود اما به دلیل افزایش تماس جنسی دهانی نوع یک نیز افزایش یافته است.

**علائم**: ضایعات تاولی موضعی دردناک همراه با سوزش ادرار، ترشحات پیشابرایی و بزرگی و دردناک شدن گره لتفاوی موضعی و همچنین تظاهرات عمومی مثل تب، درد عضلانی و سردد PCR حساس‌ترین روش و ارجح برای انسفالیت هرپس است.



### بافت شناسی

- دو ضایعه پیش ساز کارسینوم یوروتیال مهاجم:

  ۱. نئوپلاسم‌های پاپیلاری غیرمهاجم
  ۲. کارسینوم درجا (CIS)

### تقسیم بندی تومورهای پاپیلاری اوروتیال

**غیرمهاجم:** بر اساس درجه بندی با توجه به ساختار و شکل سلولی (که در پروگنوز مهمنترین فاکتور محسوب می‌شود):

۱. پاپیلوم
۲. نئوپلاسم یوروتیال پاپیلاری با ظرفیت بدخیمی پایین (Low malignant potential))

۳. کارسینوم یوروتیال پاپیلاری درجه پایین

۴. کارسینوم یوروتیال پاپیلاری درجه بالا

**CIS:** سلول‌های با ظاهر بدخیم در اوروتیلوم مسطح، بدون چسبندگی به یکدیگر و بدون تهاجم به لامیناپریا، بوسیلهٔ سیتولوزی ادرار قابل تشخیص است. عمدتاً چند کانونی است. ۵۰-۷۰٪ به سمت سرطان مهاجم به عضله پیشرفت می‌کند.

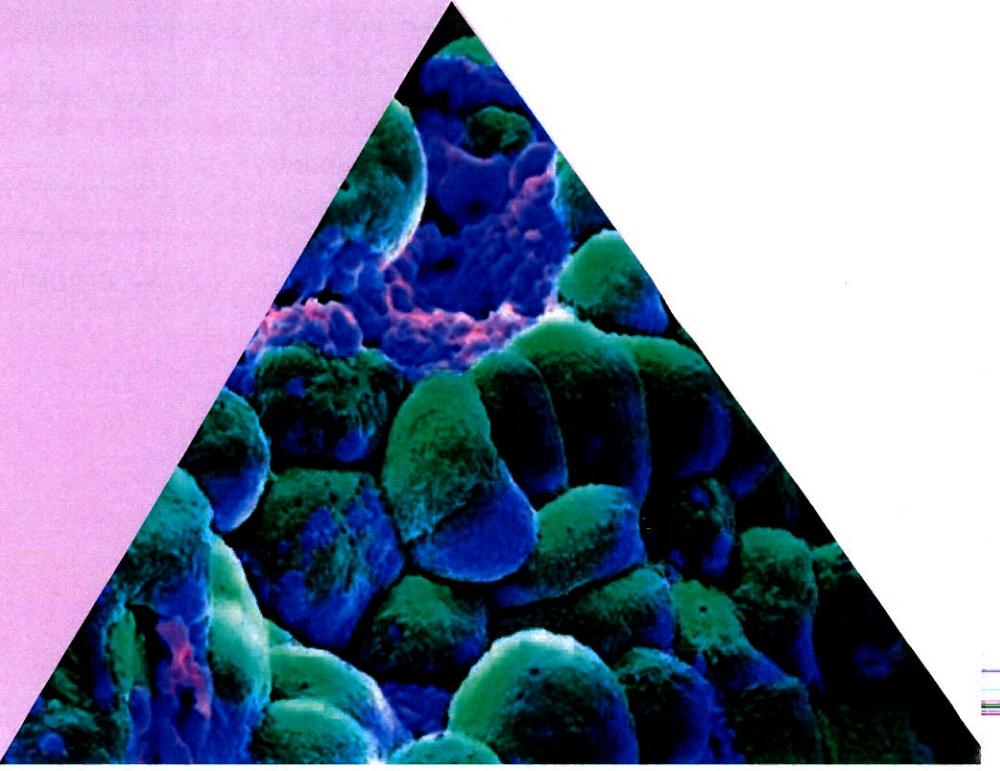
**کانسر اوروتیال مهاجم:** همان نمای CIS یا نئوپلاسم پاپیلاری اما با تهاجم عمیق به عضله دیواره مثانه

**مهمنترین عامل پروگنوژ:** وسعت تهاجم (عضله سطحی، عمقی، لایه ادواتیس مثانه یا چربی دور مثانه) و staging (میزان گسترش کانسر)

فاکتورهای خطر عود کانسر مثانه: اندازه تومور، stage ، grade (درجه و مرحله)، چند کانون بودن، میتوز، همراهی با CIS مخاط اطراف.

# سیستم خونساز و لنفاوی

## فصل چهارم



# سیستم خونساز و لنفاوی

## علل آنمی همولیتیک

### (1) اختلالات RBC (Intrinsic)

A. اکتسابی: هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)  
B. ارثی:

✓ **اختلالات غشایی:** نقص در پروتئین‌های غشا (اسفروسیتوز، الیتوسیتوز)، نقص در لیپیدهای غشا (آبتا لیبوپروتئینها)

✓ **اختلالات آنزیمی:** کمبود پیرووات کیناز و هگزو کیناز، کمبود G6PD و گلوتاتیون سنتتر

✓ **اختلالات هموگلوبین:** تالاسمی (کاهش ساخت Hb)، کم خونی داسی و هموگلوبین‌های ناپایدار (سنتر هموگلوبین با ساختار ناقص)

### (2) ناهنجارهای خارج RBC (Extrinsic)

A. با واسطه آنتی‌بادی: واکنش‌های انتقال خون، اریتروblastoz

جنینی، کم خونی‌های اتوایمیون (دارو و لوپوس و عفونت و...)

B. ترومای RBC: کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (TTP)، DIC

C. عفونت‌ها: مalaria

## اسفروسیتوز ارثی (HS)

۷۵٪ به صورت اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. در ۲۵٪ موارد توارث اتوزوم مغلوب دارد که بیماری شدیدتر ایجاد می‌کند.

- بخش پروتئین‌های اسکلت سلولی (عمده‌تا اسپکترین، آنکیرین و پروتئین‌های باند ۳) موجب تقاضی اتصالات عمودی غشا می‌شود. اختلالات به دنبال ناهنجاری‌های اسکلت غشای سلولی: کروی شدن گلوبول‌های قرمز، **کاهش** سطح به حجم، **کاهش** قدرت انعطاف‌پذیری و در نهایت گیر افتادن در سینوزوئیدهای طحالی و فاگوسیتوز توسط ماکروفازهای طحال (همولیز خارج عروقی) علایم بالینی: آنمی، اسپلنومگالی (واضح و شدید) و یرقان + افزایش MCHC

## اختلال گلوبول‌های قرمز

### آنمی همولیتیک

کاهش طول عمر گلوبول‌های قرمز که به علت افزایش تخریب آنها رخ می‌دهد.

تخریب گلوبول‌های قرمز ممکن است به صورت همولیز داخل عروق یا خارج عروقی باشد:

عامل تخریب	RBC	صدمه مکانیکی، فیزیکی، شیمیایی (کمپلمان، سم کلستریدوم)	کاهش در شکل پذیری RBC یا با واسطه آنتی‌بادی	همولیز خارج عروقی (لیز توسط ماکروفاز داخل کبد و طحال)
هموگلوبینی			-	+
هموگلوبینوری			-	+
هموسیدرینوری			-	+
هیپرپلی رویینی غیرکنزوگ و ایکتر			+	(-)
هایپوتاگلوبولین سرم (بروتین اتصالی به هموگلوبین آزاد)			کاهش یافته	کاهش یافته
هیاتوسبلنومنگالی			+	-
سنگ صفر اوی بیگماتنه			+	-

نکته: شاه عالم تمام آنمی‌های همولیتیک، هایپرپلازی اریتروئید و افزایش تعداد رتیکولوسیت‌هاست.  
رتیکولوسیتوز، افزایش LDH پلاسمای، کاهش هایپوتاگلوبولین و افزایش بیلی‌روین غیرکنزوگ در آنمی همولیتیک دیده می‌شوند. تست **کومبیل** به تشخیص آنمی‌های همولیتیک ناشی از آنتی‌بادی کمک می‌کند.

در بررسی لام خون محیطی، RBC‌ها قادر ناجیه رنگ

Howell-jolly پریدگی مرکزی بوده و ممکن است ابسسماه (بقایای هسته) در RBC‌ها دیده شود.



می شود. در ابتدا داسی شدن RBC برگشت پذیر است اما نهایتاً با تکرار داسی شدن (علیرغم دریافت اکسیژن کافی)، سلول به صورت غیرقابل برگشت داسی شکل خواهد شد.

نوزادان مبتلا، تا ۵-۶ ماهگی به دلیل وجود هموگلوبین F علامت دار نمی شوند در غز استخوان هایپرپلازی جبرانی ارتیتروئید دیده می شود.

در بروزی خون محیطی، گلbul های قرمز با اشکال مختلف، طویل، داسی، دوکی و قایقی شکل دیده می شوند. سلول هدف (target cell) نیز ممکن است دیده شود.

آلفا تالا سمی همزمان از شدت داسی شدن می کاهد (کاهش علائم) همزمانی HbC و HbS موجب اختلال داسی شدیدتر و علامت دار می شود.

پیامدهای مورفولوژیک بالینی در آنمی داسی شکل شامل موارد زیر است:

۱. تکثیر سلولی در غز استخوان با جذب استخوان و تشکیل استخوان جدید (برجستگی جمجمه و نمای گرافی crew cut)
۲. اسپلنومگالی متوسط در اطفال (به علت احتقان پولپ قرمز) و اتواسپلنکتومی در بزرگسالان (به علت استاز RBC و انفارکتوس یافته)
۳. احتقان عروقی، ترومبوز و انفارکتوس در ارگان های مختلف مثل: پوست، غز، شبکیه
۴. سندروم حاد قفسه سینه: به دلیل هایپوکسی، انسداد عروقی یا آمبولی چربی
۵. افزایش احتمال عفونت باکتری های کپسول دار (بنوموکوک) و افزایش استعداد ابتلا به استئومیلیت سالمونلای

سه بحران (crisis) ممکن است رخ دهد:

۱. بحران انسداد عروق یا بحران دردناک (جدی ترین بحران)
۲. بحران آپلاستیک در اثر پاروویروس B19 (مشابه اسپرسیتیز ارثی)
۳. بحران همولیتیک

تشخیص آزمایشگاهی:

- ۱ RBC داسی شکل در خون محیطی (در صفت داسی توسعه هایپوکسی در آزمایشگاه القا می شود)
- ۲ الکتروفورز (ایبات HbS)

در بافت شناسی طحالی احتقان طناب های طحالی و افزایش ماکروفازهای طحالی و سینوزوئیدها که RBC را فاگوسیتیز کرده اند، دیده می شود.

با انجام اسپلنکتومی، کم خونی تصحیح می شود اما نقص RBC همچنان بر جای خواهد ماند.

✓ اسپرسیتی های کروی، در محیط های نمکی هیپوتونیک، افزایش شکنندگی اسموتویت (ا نشان می دهد. (آزمایش تشغیصی شکنندگی اسمزی)

✓ بیماران ممکن است به علت عفونت پاروویروس B19 در گلbul های قرمز در حال رشد در غز استخوان، دچار بمران آپلاستیک شوند. سنگ های صفرایی ۵۰-۶۰٪ موارد دیده می شود.

## هموگلوبینوپاکی ها

هموگلوبین شامل تترامرهای متشکل از دو جفت زنجیره مشابه می باشد و در فرد بالغ به صورت زیر دیده می شوند.

Hb A:  $\alpha_2\beta_2$  ۹۶٪

HbA2:  $\alpha_2\Delta$  ۲۳٪

HbF:  $\alpha_2\gamma$  ۲۱٪

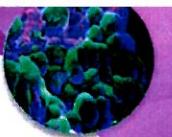
## آنمی سلول داسی

شایعترین نوع آنمی همولیتیک فامیلیال است. جایگزینی والین به جای گلوتامیک اسید در موقعیت ششم زنجیره  $\beta$  منجر به تولید HbS می شود. در افراد هموزیگوت، تمام HbA با HbS جایگزین می شود، در حالیکه در افراد هتروزیگوت ۴۰٪ هموگلوبین HbS است. و بقیه از نوع HbA می باشند. (صفت کم فونی دارد).

- Hbs اثر محافظتی در برابر عفونت مalaria پلاسمودیوم فالسی پاروم دارد.

دو نتیجه مهم داسی شدن گلbul قرمز:

- ۱ آنمی همولیتیک مزم متوسط تا شدید (به علت آسیب غشای RBC): داسی شدن غیرقابل برگشت
- ۲ هایپوکسی، ایسکمی، انفارکتوس و بحران های درد (به دلیل انسداد عروق کوچک ارگان ها): داسی شدن برگشت پذیر HbS تا زمانی که به اکسیژن کافی دسترسی داشته باشد تغییری در مورفولوژی RBC ایجاد نمی کند، با از دست دادن اکسیژن، هموگلوبین پلیمریزه می شود. تغییر در وضاحت فیزیکی HbS، موجب تغییر شکل RBC به فرم داسی یا هلالی (کرسنتیک)



## تالاسمی

مجموعه‌ای از اختلالات ارثی که بدنیال جهش‌های ژن‌های گلوبین منجر به **کاهش تولید زنجیره‌های  $\alpha$  و  $\beta$**  شده و توارث اتوزوم هم غالب (codominant) دارند.

زنجیره‌های  $\alpha$  توسط دو ژن  $\alpha$ -گلوبین واقع بر کروموزوم ۱۶ ساخته می‌شوند.

زنجیره‌های  $\beta$  توسط یک ژن  $\beta$ -گلوبین واقع بر کروموزوم ۱۱ ساخته می‌شوند.

HbA تترامری از دو زنجیره  $\alpha$  و دو زنجیره  $\beta$  است (Hb بالغین)

## $\beta$ تالاسمی

ناشی از جهش در ژن  $\beta$  گلوبین می‌باشد که به دو شکل دیده می‌شود:

○  $\beta^0$  که در آن هیچ زنجیره  $\beta$ -گلوبین تولید نمی‌شود.

○  $\beta^+$  که در آن ساخت  $\beta$ -گلوبین کاهش می‌یابد.

افرادی که یک آلل غیرطبیعی را به ارث می‌برند، **تالاسمی مینور** یا **صفت تالاسمی** مبتلا می‌شوند. ژنتیپ آنها  $\beta^0/\beta^0$  یا  $\beta^+/\beta^+$  خواهد بود.

اکثر افرادی که دو آلل  $\beta^0$  یا  $\beta^+$  به صورت  $\beta^0/\beta^0$  یا  $\beta^+/\beta^+$  را به ارث می‌برند به **تالاسمی مازو** مبتلا می‌شوند. گاه افراد با ژنتیپ  $\beta^+/\beta^+$  به بیماری خیفتگی موسوم به **تالاسمی بینایینی** (Intermedia) دچار می‌شوند.

**جهش** در RNA splicing شایعترین علت  $\beta$  تالاسمی است و براساس محل جهش  $\beta^0/\beta^+$  یا  $\beta^+/\beta^0$  تالاسمی ایجاد خواهد شد. (برخلاف آفاتالاسمی حذف ژنی نادر است)

مازاد زنجیره‌های  $\alpha$  گلوبین (که سنتز آنها به طور طبیعی صورت می‌گیرد)، به صورت انکلوزیون‌های نامحلول در RBC رسوب می‌کنند و با آسیب به غشا و کاهش انتقال پذیری آن RBC را جهت فاگوسیت آماده می‌نمایند (همولیز خارج عروقی).

عامل همولیز در  $\beta$  تالاسمی، زنجیره  $\alpha$  گلوبین است (نه  $\beta$  گلوبین).

## علت آنمی:

۱. تولید ناکافی HbA (ایجاد RBC هایپوکروم میکروسیتی)

۲. تجمع آلفا گلوبین جفت نشده (آسیب غشای RBC، همولیز و رسوبات داخل RBC)

تخربی پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان، عامل خونسازی غیرموثر (اریتروپوتز ineffective) است که در ادامه موجب کاهش هپسیدین، افزایش نامتناسب جذب آهن و نهایتاً اضافه بار آهن (هموسیدروز) و هموکروماتوز می‌شود (عامل مرگ و نارسایی قلبی).

## الکتروفورز Hb

$\beta$  تالاسمی مازور  $\rightarrow$  افزایش HbF کاهش شدید یا فقدان HbA  
 $\beta$  تالاسمی مینور  $\rightarrow$  افزایش HbA2 و کاهش خفیف HbA

## $\alpha$ تالاسمی

تالاسمی  $\alpha$  اغلب به علت **هدف ژن  $\alpha$  گلوبین و افزایش نسبی زنجیره‌های  $\beta$  و  $\gamma$  حاصل می‌شود.** از آنجا که چهار ژن فعال برای  $\alpha$  گلوبین وجود دارد، از دست رفتن تعداد مختلف ژن‌ها بیماری با شدت‌های مختلف ایجاد می‌کند:

- ( $\alpha/\alpha$  فرد سالم)

۱-  $\alpha/\alpha\alpha$ : حامل خاموش - بدون علامت و بدون ناهنجاری RBC

۲-  $\alpha/\alpha\alpha$ : صفت  $\alpha$  تالاسمی Trait (شیوه تالاسمی مینور)، بدون علامت، فقط کاهش MCH, MCV (هایپوکروم میکروسیت)

۳-  $-\alpha/\alpha$ : بیماری ( $\beta^4$ ) HbH، کم خونی شدید

۴-  $-\alpha/\alpha$ : هیدروپیس فتالیس، مرگ داخل رحمی، Hb Bart (۷۴٪ با حذف سه ژن  $\alpha$ ، مازاد زنجیره‌های  $\beta$  گلوبین به صورت تترامر  $\beta^4$ ، با  $\beta^4$  و مازاد زنجیره‌های  $\gamma$  گلوبین (در روزهای اول زندگی) صورت تترامر  $\beta^4$  Bart (Hb Bart) را ایجاد می‌کند.

## علائم بالینی تالاسمی در کل

$\beta$  تالاسمی مینور و صفت  $\alpha$  تالاسمی: بدون علامت یا علامت خفیف، فقط هایپوکروم میکروسیت

$\beta$  تالاسمی مازور: آنمی شدید، اسپلنومگالی، بدشکلی استخوانی، هموکروموز تانویه، نیازمند انتقال خون بیماری هموگلوبین H و بتا تالاسمی intermediate: آنمی با شدت کمتر (متوجه) نیازمند انتقال خون مکرر نیستند، اسپلنومگالی

## در بررسی لام خون محیطی:

در **تالاسمی مینور**، RBC هایپریکرومیتیک،

هیپوکرومیک و سلول هدف (Target cell) دیده می‌شود.

نکته: باید از آنمی فقر آهن افتراق داده شود.

در **تالاسمی مازور**، میکروسیتیز و هیپوکرومی بسیار

شدیدتر بوده، آنیزوپویکلولوسیتیز (تغییر شدید اندازه و شکل

سلول‌ها)، ریکلولوسیتیز و نرم‌پلاستها (گلbul های قرمز

هسته‌دار) به وفور دیده می‌شود. بعلاوه در مغز استخوان این

افراد هیپریلازی شدید رده اریتروئید مشاهده می‌شود.

علت نامگذاری هموگلوبینوری شبانه به این دلیل است که در طی خواب به علت احتباس CO<sub>2</sub>, PH خون اسیدی شده و هموکربنیز را تسهیل می کند اما علت حمله ای بودن آن مشخص نیست.

از عوارض خطروناک بیماری، ترومبوزو دافل عروقی است. بنابراین در این بیماران در گنار ترومبوسویتوپنی، ترومبوزو نیزدیده می شود. این ترومبوزوها تمایل به درگیری وریدهای احساسی شکمی مثل پورت یا هپاتیک دارند. اغلب بیماران با آنمی و کمبود آهن در نتیجه هموکربنیز مزمن داخل عروقی تظاهر می کنند.

### آنمی همولیتیک اتوایمیون (AIHA)

به واسطه تولید آنتی بادی علیه غشای طبیعی یا تغییر یافته RBC ایجاد می شود.

### آنمی همولیتیک اتوایمیون ناشی از آنتی بادی گرم

آنتی بادی تولیدی عمدتاً IgG و ندرتاً IgA است که در ۳۷ درجه فعال هستند (علت نامگذاری آنتی بادی گرم)

علل: اولیه (ایدیوپاتیک) در ۶۰٪ موارد و ثانویه: لوپوس اریتماتو، داروها (متیل دوپا، پنی سیلین، کینیدین)، لنفوم و لوسمی سلول B، IgG، با تمایل بالا به RBC گلوبول های قرمز را اپسونیزه کرد. و بدنبال آن فاگوسیتوز در ماکروفازهای طحالی صورت می گیرد (هموکربنیز خارج عروقی).

لنفوم / لوسمی، کم خونی همولیتیک ناشی از آنتی بادی های سرد هم می دهند.

علاوه: اغلب آنمی خفیف مزمن همراه اسپلنومگالی متوسط

### آنمی همولیتیک اتوایمیون ناشی از آنتی بادی سرد

مشخصه آن، تولید آنتی بادی از نوع IgM با تمایل پایین به RBC است که در زیر ۳۰ درجه فعال می شود.

علل:

✓ ایدیوپاتیک

✓ ثانویه حاد: بدنبال بهمود غفونت مایکوپلاسما و منونوکلئوز عفونی (هموگلوبینوری در سرما به ترتیب بدلیل تولید آنتی I و آنتی i)

ثانویه مزمن: لنفوم سلول B مثل لنفوم لنفوبلاستیک IgM در درجه حرارت های زیر ۳۰°C و در نواحی دیستال (دستها و پاها که سردترند) به RBC متصل می شود. که قادر به تثبیت کامل کمپلمان تا مراحل آخر نمی باشد زیرا حداقل فعالیت کمپلمان در دمای ۳۷°C است.

### کمبود آنزیم G6PD

شایعترین ناهنجاری آنزیمی گلوبول قرمزاست که منجر به آنمی هموکربنیز می شود. نقص G6PD موجب کاهش گلوتاتیون احیا شده می گردد.

با قرارگیری RBC ها در معرض استرس های اکسیدان ناشی از سموم، عفونت ها، داروها (پریماکین، سولفونامیدها، نیتروفورانتوئین، آسپرین با دوز بالا و مشتقهای ویتامین K)، در سلول های دچار کمبود فعالیت آنزیمی، هموگلوبین تغییر شکل یافته به صورت انکلوزیون هایی به نام اجسام Heinz رسوب می کند.

اجسام Heinz در صورت آسیب به غشای سلول منجر به هموکربنیز دافل عروقی می شوند ولی ممکن است در حین عبور از فاگوسیت های طحالی، آسیب دیده و سلول های گاز (Bite Cell) را ایجاد کنند و نهایتاً با به دام افتادن در سینوزوئیدهای طحالی تخریب شوند. (هموکربنیز خارج عروقی)  
در کمبود G6PD ممکن است هم هموکربنیز دافل عروقی و هم فارع عروقی (خ دهد).

ژن G6PD بر روی کروموزوم X واقع است. (بیماری وابسته به X مغلوب) بنابراین تمامی RBC های مردان مبتلا، دچار کمبود فعالیت آنزیمی خواهند بود.

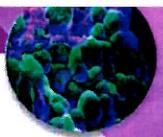
زنان هتروزیگوت به علت غیرفعال شدن تصادفی یکی از کروموزوم های X (Lyonization) دارای دو گروه گلوبول قرمز طبیعی و دارای کمبود فعالیت آنزیمی خواهند بود.

### هموگلوبینوری حمله ای شبانه (PNH)

تنها نوع آنمی همولیتیک داخل عروقی است که به علت نقص غشای اکتسابی ثانویه به جهش در سلول های بنیادی مغز استخوان ایجاد می شود و به دلیل درگیری سلول های بنیادی می تواند به آنمی آپلاستیک تبدیل شود.

ژن PIGA (فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان A) در حالت طبیعی در سنتز گلیکولیپید داخل غشایی (فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان) ضروری است که لنگرگاهی برای تعدادی پروتئین است. از اعمال این پروتئین ها، محدود نمودن فعال شدن خودبخودی کمپلمان می باشد. (نقص پروتئین های دفاعی در برابر کمپلمان)

ژن PIGA بر روی کروموزوم X واقع است. بدلیل ایجاد جهش در سلول های بنیادی چند ظرفیتی مغز استخوان، تمام ددها به فعالیت لیتیک کمپلمان هساس می شوند. بنابراین هموکربنیز (ناشی از لیز RBC)، عفونت (ناشی از کاهش WBC) و ترومبوسویتوپنی ایجاد خواهد شد.



## آنمی‌های ناشی از کاهش خونسازی

شامل فقر آهن، کمبود ویتامین B12، اسیدفولیک، آنمی آپلاستیک، آنمی میلوفنیزیک و آنمی بیماری‌های مزمن می‌باشد.

### آنمی فقر آهن (IDA)

**شاپتیرین** علت کم خونی فقر آهن، کمبود تنذیه‌ای و **مهمنتین** علت آن از دست دادن مزمن خون است.

ساختمان علل: بارداری و شیردهی، سلیاک (سوء جذب) تنظیم تعادل آهن به وسیله تنظیم جذب آهن صورت می‌گیرد. این عامل را **Hepcidin** حفظ می‌کند که سطح سرمی آن با جذب آهن از ۵۰ ده و سطح فروپوتین سرم نسبت عکس دارد.

در اثر کمبود آهن مراحل زیر به ترتیب رخ می‌دهد:

- ۱- تخلیه ذخایر آهن که با کاهش آهن قابل رنگ‌آمیزی M.B و کاهش فربین سرم مشخص می‌شود.
- ۲- کاهش آهن در گردش خون که با افت Fe سرم و افزایش TIBC مشخص می‌شود
- ۳- افت Hb، کم خونی میکروسیتیک و هایپوکروم در گسترش خون محیطی و ایجاد علائم

• **معیارهای آزمایشگاهی تشخیصی:** کاهش فربین، کاهش آهن سرم، کاهش اشباع ترانسفرین، افزایش TIBC، افزایش پلاکت (تروموبوسیتوز)

### آنمی بیماری مزمن

شاپتیرین کم خونی در بیماران بستری در بیمارستان است علت: عفونت میکروبی مزمن، اختلال ایمنی مزمن (RA) و نئوپلاسم‌ها پاتوزن:

- ۱- مهمترین: سطح بالای هپسیدین ناشی از التهاب مزمن ( بواسطه سایتوکاین‌ها مثل IL6)
- ۲- کاهش تولید اریتروبیوتین و کاهش ساخت پیش‌سازهای اریتروئید مغز استخوان

• **علایم آزمایشگاهی برخلاف آنمی فقر آهن:** ذخایر آهن مغز استخوان بالا، افزایش فربین سرم و کاهش TIBC شباهت با IDA: آهن سرم پایین و آنمی هایپوکروم میکروسیتیک

وقتی RBC‌های پوشیده از IgM و کمپلمان به نواحی مرکزی تر (گمرت) بدن مهاجرت می‌کنند IgM آزاد شده و سلول‌ها فقط مفروش از C3b خواهند بود که یک مولکول اپسونین است و با فاکوسیتوز RBC به ویژه توسط سلول‌های کوپفر کبد، منجر به همولیز خارج عروقی می‌شود. (بنابراین در این بیماری نیز مشابه بیماری کمبود G6PD ممکن است هر دو نوع همولیز داخل و خارج عروقی ایجاد شود.)

۲ نتیجه مهم اتصال IgM

۱. آگلوتیناسیون (اتصال RBC‌ها به یکدیگر توسط IgM پنج طرفیتی)

۲. پدیده رینود (کند شدن جریان خون در مویرگ‌ها به دلیل آگلوتیناسیون)

**تشخیص آنمی همولیتیک اتوایمیون** به نشان دادن آنتی‌بادی ضد RBC وابسته است که ممکن است بر روی گلبول قرمز متصل یا به صورت آزاد در سرم باشد (به ترتیب بوسیله‌ی **کومبیس مستقیم** یا **غیرمستقیم**)

### آنمی همولیتیک ناشی از تروما به RBC

علل:

۱- دریچه مصنوعی قلب

۲- فیزیکی (دوی ماراثن)

۳- آنمی همولیتیک میکروآثربوپاتیک: آسیب به RBC حین عبور از عروق تنگ و ناهموار است که به دلیل ذیل دیده می‌شود: انعقاد داخل، عروقی منتشر (DIC)، شایعترین، سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوپتیک (TTP)، فشار خون بدخیم، لوبوس اریتماتو (SLE)، بدخیمی منتشر.

در بررسی لام خون محیطی، سلول‌های آسیب دیده (Shistocytes) دیده می‌شوند که دارای مورفولوژی سلول خاردار (Burr cell)، سلول کلاه‌خودی (Helmet cell) و سلول سه گوش (Triangular cell) هستند.

## پاتولوژی

### آنمی مگالوبلاستیک

به علت کمبود اسیدفولیک یا ویتامین 12 ایجاد می‌شود.

شایعترین علت کمبود فولات به علت کمبود تغذیه‌ای و شایعترین علت کمبود 12، آنمی پرنیشیوز (وختیم) در اثر آنتی‌بادی علیه فاکتور داخلی معده (حامل 12) می‌باشد.

**نکته:** در کمبود 12 بخلاف کمبود فولات، علائم عصبی (دیلینیزاسیون ستون‌های خلفی جانبی طناب نخاعی) رخ می‌دهد. بنابراین با تجویز فولات در بیماران دچار کمبود 12، آنمی برطرف می‌شود اما علائم عصبی تشدید می‌گردد.

### خصوصیات آنمی مگالوبلاستیک:

کمبود تغذیه‌ای اسید فولیک یا اختلال در جذب 12 با ایجاد نقص در سنتر DNA، باعث تأخیر بلوغ هسته و تقسیم سلولی می‌شوند. از آنجا که ساخت RNA و اجزای سیتوپلاسمی با سرعت طبیعی پیش می‌رود لذا سلول‌ها دچار N/C Asynchrony (عدم همخوانی هسته‌ای - سیتوپلاسمی) و بزرگی پیش سازهای سلولی در همه رده‌ها (اریتروئید، مگاکاربوسیتیک و میلوئید) و تشکیل مگالوبلاست در غlez استخوان خواهد شد. برخی از سلول‌های پیش‌ساز که نقص شدید در ساخت DNA دارند، دچار آپوپتوز می‌شوند (اریتروپوئز غیر مؤثر) و برخی دیگر چند تقسیم را متحمل شده و سپس از بین می‌روند. بنابراین اکثر بیماران پان سیتوبلیتی تجربه خواهند کرد.

**بهترین وجه افتراق:** کمبود 12 و فولات (علاوه بر علائم عصبی) اندازه‌گیری سطح فولات و 12 موجود در گلبول قرمز و سرم است.

مقایسه خصوصیات مورفو‌لوزیک مغز استخوان (BM) و لام خون محیطی (PBS) در آنمی مگالوبلاستیک

PBS	BM	
کم‌سلول	پرسسلول	سلولاریتی
افزایش ماکرو‌اوالوسیت (اریتروسیت های بزرگ و تخم مرغی شکل) که با MCV بالا همراه است.	افزاش مگالوبلاست‌ها (که از ترموبلاست‌ها بزرگ‌تر و کروماتین هسته‌ای ظرفی دارند)	رده اریتروئید
نوتروفل هیپرسگمانته (تعداد لوپ‌های هسته به ۵ یا بیشتر می‌رسد)، اولین تغییر در خون محیطی	متامیلوسیت غول‌آسا	رده گرانولوسیت
پلاکت بدشکل و بزرگ	بزرگ باهسته‌های چند لوپه	رده مگاکاربوسیتی

**نکته:** اولین تغییر در فون مهیطی، بروز نوتروفل

هیپرسگمانته است.

ماکروسویت‌ها گرچه به علت اندازه بزرگ خود هیپرکروم به نظر می‌رسند، اما MCHC طبیعی دارند.

### خصوصیات تشخیصی آنمی پرنیشیوز:

۱. سطح پایین 12 سرمی

۲. سطح طبیعی یا بالای فولات

۳. آنمی ماکروسویتیک، لکوبنی، ترومبوسیتیونی و نوتروفل هایپرسگمانته

۴. اتوآنتی‌بادی سرمی بر ضد فاکتور داخلی معده

۵. پاسخ رتیکولوسیتی قابل توجه ۳-۲ روز بعد از تجویز 12 تزریقی

### آنمی آپلاستیک (A.A)

مشخصه این بیماری، سرکوب سلول رده‌ی میلوبنیدی چند ظرفیتی و بدنال آن کاهش هر سه رده گلبول‌های قرمی، پلاکت و

گرانولوسیت (پان سیتوبلیتی) می‌باشد.

پاتوزنر AA کاملاً شناخته نشده است. اما ۲ علت عمدۀ مطرح شده است:

۱- سرکوب خارجی وابسته به ایمنی (از طریق سلول‌های TH1 در برابر سلول‌های بنیادی خونساز که پس از مواجهه با دارو، عوامل عفونی و سموم .... دچار تغییر آنتی‌ژن شده‌اند)

۲- اختلال داخلی در سلول‌های بنیادی (شواهد این علت نقایص ارشی تلومراز در تعدادی از بیماران است که باعث کاهش طول تلومر می‌شود) عالیم بالینی: ضعف و رنگ پریدگی (به دلیل آنمی)، پتشی و اکیموز (به دلیل ترومبوسیتیونی)، غوفونت (به دلیل نوتروفلی)

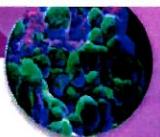
در لام خون محیطی: پان سیتوبلیتی، RBC نرم‌مکروم، نرم‌وسیتر دیده می‌شود، گاه RBC‌ها کمی ماکروسویت هستند اما رتیکولوسیتیوز دیده نمی‌شود.

در بررسی مغز استخوان، بیوپسی مفیدتر از آسپیراسیون است.

زیرا به علت سلولاریتی پایین مغز استخوان، و اشغال بیشتر فضای آن با چربی آسپیراسیون dry tap می‌باشد.

در بروز بیوپسی مغز استخوان، بیش از ۹۰٪ فضای بین تراپیکول‌های استخوانی با چربی اشغال شده است و مغز استخوان هیبوسلولار است. گاه کانون‌های کوچکی از

لنفوسیت و پلاسماسل (که مورد آسیب قرار نمی‌گیرند) دیده می‌شود.



## بیماری گلبول‌های سفید

### اختلالات غیرانتوپلاستیک

**ک** چند نکته:

- ✓ اسپلنومگالی به طور مشخص وجود نداشت. (در صورت وجود، علل دیگر در نظر گرفته شود)
- ✓ پاسخ به درمان با سرکوب اینمی دیده می‌شود.

#### (۱) لنفادنیت

التهاب غدد لنفاوی به صورت موضعی یا منشر در پاسخ به عفونت‌ها یا تحریک التهابی غیرمیکروبی است که به دو صورت حاد و مزمن رخ می‌دهد.

##### (a) لنفادنیت غیراختصاصی حاد

بدنبال برخی عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی موضعی یا منشر رخ می‌دهد. در بررسی ماکروسکوپی، غدد لنفاوی ملتهب، بزرگ و قرمز رنگ هستند.

در بررسی میکروسکوپی نمای اصلی، بزرگی مراکز زایگر (ژرمیتال) دارای میتوز فراوان است. گاه ارتashان نوتروفیل در اطراف فولیکول‌ها و سینوس‌ها در عفونت‌های چربی همراه با تشکیل آبسه و نکروز در موارد شدید دیده می‌شود.

##### (b) لنفادنیت غیراختصاصی مزمن

بر اساس عامل مسبب در بررسی میکروسکوپی، سه الگوی زیر دیده می‌شود:

##### (الف) هیپرپلازی فولیکولار:

با فعال شدن سلول‌های B همراه است. علل هیپرپلازی فولیکولار: آرتربیت روماتوئید، توکسپلاسموز، مراحل اولیه عفونت HIV.

در بررسی میکروسکوپی: فولیکول‌های واکنشی با مراکز (زا) فعال دیده می‌شود که از سلول‌های B متعدد، سلول‌های T پراکنده، ماکروفازهای دارای بقایای هسته (ماکروفاز tinging body) و شبکه‌ی سلول‌های دندان‌گذار فولیکولار تشکیل می‌شوند.

**ک** نکته: اختلاف هیپرپلازی فولیکولار از لنفوسم فولیکولار در موافلولزی، با اهمیت است.

### آنمی میلوفتیزیک

جایگزینی وسیع مغز استخوان توسط ضایعات مختلف مثل تومورها، گرانولوم‌ها و... می‌باشد.

علل:

- ✓ متاستاز (شایعترین علت) ناشی از سرطان‌های پستان، پروستات، تیروئید، ریه
- ✓ سایر سرطان‌ها مثل MM، لوکمی و لنفوسم
- ✓ سل (گرانولوم)
- ✓ اختلالات ذخیره‌ای چربی
- ✓ استئواسکلروز

در بررسی لام خون محیطی؛ آنمی و ترومبوسیتوبی می‌شود (لکوسیت‌ها کمتر گرفتار می‌شوند)، گاه

گلبول‌های قرمز به صورت قطره اشک (tear drop) دیده می‌شوند. ممکن است افزایش پیش سازه‌ای نابالغ گلبول‌های سفید و قرمز (لکواریتروپلاستوز) نیز در خون محیطی دیده می‌شود.

در بررسی مغز استخوان، بیماری زمینه‌ای و فیبروز (میلوفیبروز) مشاهده می‌شود.

### پلی‌سیتمی

- می‌تواند نسبی (کاهش حجم پلاسمایا) یا مطلق (افزایش توده RBC) باشد
- نوع مطلق شامل انواع زیر است:
  ۱. اولیه: پلی‌سیتمی ورا (اریتروپویتین طبیعی یا پایین)
  ۲. ثانویه: اریتروپویتین بالا
- افزایش متناسب EPO: بیماری ریوی
- افزایش نامتناسب EPO (سندرم پا(انتوپلاستیک): تومو(های مترشمه اریتروپویتین (RCC, HCC) همازیوبلاستوم مفچه)



**عوارض EBV:** اختلال عملکرد کبد، یرقان و مهمترین عارضه: لنفو

سلول B (در افراد با نقص ایمنی سلول های T و HIV)

در لام خونی محيطی لکوسیتوز (12-18000) همراه با، لنفوسيتوز

مطلق دیده می شود که بیشتر آنها لنفوسيت آتیبیکاند.

**لنفوسيت های آتیبیک:** بزرگ، با سیتوپلاسم فراوان حاوی تعدادی

گرانول آزووفیلیک و هسته ای بیضی دندانه دار، یا درهم پیچیده می باشند.

در بررسی بافت شناسی، در غده لنفاوی، علاوه بر هیپرپلازی

پاراکورتیکال (تجمع لنفوسيت های T بیبیک)، مختصراً بزرگی

فولیکول ها نیز دیده می شود.

گاهی سلول های شبیه ید شتنبرگ نیز در غدد لنفاوی یافت

می شود که افتراق این بیماری از لنفو مهیج کین را دشوار می سازد.

#### تشخیص EBV:

۱. لنفوسيت آتیبیک مشخص در خون محيطی

۲. واکنش هتروفیل مثبت (Monospot test)

۳. افزایش تیتر آنتی بادی اختصاصی علیه EBV (مثل آنتی بادی علیه

آنتی زن کپسید)

### (۳) بیماری خراش گربه

لنفادیت خود محدود دوران کودکی است که توسط با تونلا هنسلی

ایجاد می شود.

در حدود ۲ هفته پس از چنگ زدگی گربه، لنفادنوباتی گردنی و زیر بغل

(شایعترین مکان ها) رخ می دهد که در محل آزار پوستی، ندول یا

وزیکول یا Eschar یا التهابی (نوعی پوسته ریزی) و بندرات

انسفالیت، استئومیلیت یا ترموبیوسیتوپنی (رخ می دهد).

در بررسی مورفولوژی، در مرحله ابتدایی گرانولوم شبه

سارکوئید و در ادامه گرانولوم همراه با نکروز مرکزی با تجمع

نوتروفیل ها به صورت گرانولوهای ستاره ای نامنظم

دیده می شود.

نکته: الگوی فوق علاوه بر بیماری خراش گربه در

بیماری لنفوگرانولوم و نروم نیز دیده می شود. (آیسه هی ستاره های

شكل)

• **تشخیص بیماری:** سابقه ای تماس با گربه + یافته هی بالینی +

تست سروولوژی مثبت آنتی بادی ضد بارتونلا + تغییرات ریخت شناسی

گره لنفاوی.

موارد به نفع هیپرپلازی فولیکولار:

✓ ساختمان طبیعی غده لنفاوی حفظ می شود

✓ ندول ها اندازه و شکل های متفاوت دارند

✓ جمعیت مختلط لنفوسيت ها در مراحل مختلف تمایز با شکل های

متفاوت دیده می شود

✓ فاگوسیتوز و میتوز فراوان در مرکز زایگر دیده می شود.

✓ رنگ آمیزی سلول های B فولیکولار از نظر BCL2 منفی است

**(ب) هیپرپلازی پاراکورتیکال:** با فعال شدن سلول های T

پاراکولولی همراه است که ممکن است به ایمونوبلاست های بزرگ

تبدیل شوند و حتی منطقه B cell را نیز بیوشانند.

علل هیپرپلازی پاراکورتیکال: پس از واکسیناسیون (آبله)، داروهای

مثل فن توئین و غفونت های ویروسی مثل مونونوکلئوز عفونی (EBV)

**(ج) هیستیوسیتوز سینوسی:** الگوی مزبور اغلب در غدد لنفاوی

در نازکننده بد خیمی ها (مثل سلطان پستان) دیده می شود و نشانه پاسخ

ایمنی به تومور است.

در بررسی میکروسکوپی اتساع و برجستگی سینوزیت های

لنفاوی به علت های پرتو فی اندوتیلوم پوشاننده و ارت شاح

ماکروفازهای هیستوسیتی داخل سینوس مشاهده می گردد.

### (۲) منونوکلئوز عفونی (EBV)

ناشی از ویروس ابشتین با ریا EBV (از خانواده هرپس ویروس) است.

احتمالاً، ویروس بعداز ورود به اپی تیلوم اورووفارنکس، به بافت لنفاوی

زیرین شامل لوزه ها و آدنوییدها انتشار می یابد و در آنجا، سلول های B

دارای گیرنده EBV را آلوده می کند. در برخی از سلول های B،

تکثیر و آزادسازی ویریون، صورت می گیرد ولی در اغلب سلول های

ویروس باز نوم سلول میزبان ادغام شده و منجر به غفونت نهفته

می گردد.

در این بیماری دو دسته آنتی بادی تولید می شود.

۱. تکثیر پلی کلونال سلول های B آلوده که همراه با تشکیل

آنتی بادی های هتروفیل (علیه RBC گوسفتند) است.

۲. تحریک سیستم ایمنی که در ابتدا منجر به تولید IgM و سپس

IgG اختصاصی (علیه آنتی زن های کپسید ویروسی) می شود. IgG

آخر عمر باقی خواهد ماند.

**توجه:** سلول های T سیتو توکسیک (CD8+) میزبان، در مهار

تکثیر سلول های B آلوده نقش مهمی دارند.

سلول های T سیتو توکسیک CD8+ اختصاصی ویروس به صورت

لنفوسيت های آتیبیک در گردش خون می باشند (مشخصه ای منونوکلئوز

عفونی)



## سیستم خونساز و لنفاوی (فصل ۴)

### Pre Tcell lymphoma/ Leukemia (لوسمی/لنفوم پیش ساز سلول T)

این نئوپلاسم عمدتاً به صورت **لنفوم** مذیاستن با منشاء تیموس ( محل تمایز اولیه Tcell ) ظاهر می شود و می تواند در سیر خود به مغز استخوان نیز ارتشاگ یابد (تبديل به لوسمی) . در پسران جوان شایع است. در بررسی ژنتیکی چهش کسب عملکرد در زن NOTCH1 در حدود ۷۰٪ موارد T-All مشاهده می شود.

**تظاهر بالینی All:** بیماری تهاجمی با تظاهر حاد به صورت:  
 ۱. علائم سرکوب عملکرد مغز استخوان: آنمی، تب و عفونت (نوتروپنی) و خونریزی ثانویه به کاهش پلاکت  
 ۲. اثرات ناشی از ارتشاگ تومور: درد استخوان و پریوست، هپاتوسایپلومگالی و لنفادنپاتی  
 ۳. تظاهر دستگاه عصبی مرکزی: سردرد و استفراغ به دلیل گسترش به منظر

**مورفولوژی ALL:** مغز استخوان پرسلول و پر شده توسط لنفوبلاست میباشد.

**ویژگی لنفوبلاست:** سلول های بزرگ، سیتوپلاسم کم بازو فیلیک (بنفش)، هسته بزرگ با کروماتین ظریف و منقوط، هستک کوچک + میتوز بالا.  
در ALL سلول های مشابه در مذیاستن (تیموس) دیده می شود.

افتراء انواع (B, T)ALL و همچنین افتراء از AML بوسیله:

- ایمنوفوتایپ:** TdT مثبت (اختصاصی Pre - B Cell و Pre - T cell) به نفع ALL (Pre - T cell) است و زیر گروه های B-ALL با Marker CD19 (سلول B) و CD3 (سلول T-ALL) با Marker CD3 باز.
- رنگ آمیزی هیستوشیمی:** ALL رنگ آمیزی میلوبراکسیداز (MPO) منفی و رنگ آمیزی PAS مثبت است.

**عوامل تأثیرگذار در پیش آگهی ALL** در جدول ذیل خلاصه شده است.

ETV6-RUNX1 کودکی: (t-21) ← فیوژن  
ABL-BCR بالینی: (t-9) ← فیوژن  
Pre- B ALL

### نئوپلاسم های گلبول های سفید

#### ◆ نئوپلاسم لنفوئید

- مارکرهای لنفوسيت های نابالغ PreT cell و Pre B cell عبارتند از: TdT (ترمينال دزوکسی ریبونوکلئوتید ترانسفراز که یک DNA پلی مراز است و در ۹۵٪ موارد وجود دارد) و مارکرهای اختصاصی تبار (lineage) شامل CD19 برای (Pre B cell) و (Pre T cell) CD3

- CD19- CD22-CD23 بالغ: CD20-CD21 و ایمونوگلوبولین سطحی (Sig)
- مارکرهای لنفوسيت T بالغ: CD2-CD3-CD4-CD8
- مارکرهای سلول NK: CD16-CD56
- CD13- (C-kit) CD117 مارکرهای رده میلوبئیدی: CD14-CD15-CD64
- مارکر سلول های بنیادی CD33 و CD34
- مارکر سلول های لانگرهانس: CD1a
- مارکرهای سلول رید - اشتربنبرگ: CD15-CD30 نئوپلاسم های لنفوئید، شامل گروه لنفوم هوچکین و غیرهوچکین و انواع لوسمی می باشند و از یکدیگر قابل تمایز می باشند.

### لنفوم های غیرهوچکین (NHL)

#### لوگمی / لنفوم لنفوبلاستیک حاد (ALL)

شایعترین نئوپلاسم کودکی است.

نئوپلاسم سلول های لنفوئیدی نابالغ (لنفوبلاست) می باشد.

### Pre B cell lymphoma/ Leukemia (لوسمی/لنفوم پیش ساز سلول B)

این بیماری عمدتاً به صورت لوسمی همراه با درگیری مغز استخوان - فون مهیطی مشاهده می شود و ۸۵٪ از لوسمی های اطفال را شامل می شود. در کودکان کمتر از ۳ سال شایعتر است. درصد بالایی همراه با جهش عملکرد فاکتور رونویسی PAX-5 می باشد.

در ایمونوفوتایپینگ: سلول‌ها، شاخص‌های سلول B بالغ، شامل CD20-CD23، ایمونوگلوبولین‌های سطحی (SIg) (مانند IgD، IgM) و یکی از دو زنجیره کاپا یا لامبدا (نشانه مونوکلونالیتی) را باز می‌کنند.

بعلاوه به صورت غیرطبیعی CD5 (ماکر سلول T) نیز در B cell‌های نئوپلاسمی باز می‌شود. (وجه اشتراک با لنفوم مانتل) در بررسی کاریوتایپ: ۵۰٪ ناهنجاری کاریوتایپی دارند که شایعترین آن تریزومنی ۱۲ است. در این نئوپلاسم‌ها جابجایی کروموزومی نادر است. (برخلاف سایر نئوپلاسم‌های B سل)

**نکته:** سلول‌های B نئوپلاستیک، با مهار عملکرد سلول‌های B طبیعی منجر به هیبوگاماگلوبولینمی می‌شوند. ناهنجاری ژن P53 با پروگنووز بد مرتب است.

پیش‌آگهی خوب ALL	پیش‌آگهی بد ALL
سن زیر ۲ سال، بالای ۱۰ سال (نوجوانی و بزرگسالی)	سن ۲-۱۰ سال
جابجایی با درگیری ژن MLL	شمارش پایین گلبول‌های سفید
بالاست خون محیطی بیشتر از 100000	هیپردبیلوئیدی
شناسایی بیماری باقی مانده بعد از درمان	t(9-22) و t(12-21)

## ۲) لنفوم فولیکولر

لنفوم فولیکولر، عمدتاً در افراد مسن (M=F) (Dideh می‌شود، نسبتاً شایع است، که با لنفادنوباتی منتشر بدون درد ظاهر می‌شود و در ۸۰٪ موارد، حین تشخیص B.M درگیر است اما درگیری خون محیطی اندک می‌باشد. درمان اصلی با Anti CD20 ( Rituximab ) می‌باشد.

### در مورفولوژی

ساختمندان طبیعی غده لنفاوی توسط تجمعات سلول‌های نئوپلاسمی با الگوی ندولار (فولیکولا) بهم می‌خورد. سلول‌های مزبور از منشاء Bcell های مرکز زایگر بوده و اغلب از نوع ستروسیتیک و ندرتاً سنتروبلاستیک هستند. «سترسیت»ها، اندکی از لنفوسيت‌های در حال استراحت بزرگتر بوده، هسته (چین خورده) شکافدار نامنظم و کروماتین متراکم و خشن دارند. هستک‌ها نامشخص می‌باشند. «ستربلاست»ها، ۴-۳ برابر لنفوسيت‌های در حال استراحت با کروماتین وزیکولار و دارای چندین هستک و سیتوپلاسم بیشتر می‌باشند.

**نکته:** اگر سلول‌های سنتربلاستی، نوع غالب سلولی در لنفوم فولیکولار باشند، بیماری مهاجم‌تر خواهد بود و پروگنووز بدتر است.

در ایمونوفوتایپینگ: علاوه بر بروز کل شاخص‌های سلول B (مانند CD20)، همراه با BCL6، CD10 (ماکر سلول‌های مرکز زایگر B) و BCL2 (ماکر آنتی‌آپوتوز) را نیز بروز می‌دهند.

## نئوپلاسم‌های مشتق از B Cell

### ۱) لنفوم لنفوسیتیک کوچک (SLL)/لوسمی

لنفوسيتیک مزمن (CLL) / SLL نئوپلاسم سلول‌های B بالغ هستند که چنانچه لنفوسيت‌های خون محیطی بیش از ۵۰۰۰cell/mm<sup>3</sup> باشد. تشخیص CLL و درغیر اینصورت SLL خواهد بود. Cll شایعترین لوسمی بزرگسالان در غرب است CLL/SLL اغلب زمان تشخیص بدون علامت است و گاه علائم غیراختصاصی چون بی‌اشتهاای، کاهش وزن، خستگی دیده می‌شود. لنف آدنوباتی و هپاتوسیلنومگالی ۵۰-۶۰٪ دیده می‌شود.

در مورفولوژی: درگیری منتشر غده لنفاوی توسط صفحاتی از لنفوسيت‌های کوچک با هسته گرد و متراکم و سیتوپلاسم اندک مشهود است. در میان آنها سلول‌های بزرگتری موسوم به پرولنفوسيت نیز دیده می‌شود. مشاهده تجمعات پرولنفوسيتی با فعالیت میتوکیک به صورت مراکز تکثیری (proliferation center) پاتوگنومونیک CLL/SLL است. در خون محیطی لنفوسيتوز مطلق ناشی از لنفوسيت‌های بالغ و کوچک وجود دارد. درگیری کبد، مغز استخوان، طحال و گره لنفاوی تقریباً همیشه وجود دارد. لنفوسيت‌های نئوپلاستیک در گردش شکننده هستند و هنگام تهیه لام خون محیطی گسیخته می‌شوند و سلول‌های لکه‌ای (Smudge cells) را ایجاد می‌کنند.



## سیستم خونساز و لنفاوی (فصل ۴)

در مورفولوژی، سلول‌های نبوبلاستیک با اشکال مختلف و بزرگ با هسته گرد یا بیضی و کروماتین ظریف بوده و دارای چند هستک می‌باشند سیتوبلاسم متوسط تا فراوان و رنگبریده می‌باشد.

در ایمونوفنوتایپینگ، این نبوبلاسم، تمام شاخص‌های سلول B بالغ از جمله CD20 را باز می‌کند بعلاوه اکثرا IgM یا IgG و برخی CD10 را بروز می‌دهند. (اگر در DLBCL مارکر BCL2 مثبت باشد می‌تواند نشانه منشأ گرفتن آن از فولیکولار لنفوما باشد.) در بورسی کاریوتایپ، در ۳۰٪ موارد (۱۴؛ ۱۸) t چهش در زن BCL2 مشاهده می‌شود. بعلاوه همه‌شن BCL6 نیز درصد بالاتر دیده می‌شود.

### • زیرگروه‌های اختصاصی DLBCL

۱. DLBCL همراه با EBV (در نقص ایمنی و HIV و دریافت پیوند)
۲. DLBCL همراه با هرپس ویروس سارکوم کاپوسی (KSHV) یا همان HHV-8 (به صورت لنفوم افیوزن اولیه با درگیری پلور، پریتون و پری کارد / در نقص ایمنی)
۳. DLBCL مدیاستن (در زنان جوان)

### (۵) لنفوم خارج گرهی ناحیه‌ی مارژینال (MALToma):

این نبوبلاسم، (Mucosal associated lymphoid tissue) MALT lymphoma نیز نامیده می‌شود که در بافت لنفوئیدی وابسته به مخاطات مانند غدد بzacی، روده، ریه و مناطق غیرمخاطی مانند پستان، اریت و تیروئید دیده می‌شود. عمدتاً در زمینه التهاب مزمن رخ می‌دهد.

تمایل به درگیری بافت دچار التهاب مزمن به یکی از دو علت زیر دارد:

- ۱- بیماری اتوایمیون (تیروئید در هاشیمیتو و غدد بzacی در شوگرن)
- ۲- عفونت مزمن (مثل گاستریت ناشی از H پیلوری)

در مورفولوژی سلول‌های B کلونال به داخل پوشش اپتیلیال بافت درگیر ارتشار یافته و تجمعات کوچک تشکیل میدهند (به نام **فناجعات لنفواپیتلیال**)

نمای تشخیصی: سلول‌های تومورال لنفوئید با سیتوبلاسم فراوان (زنگ پریده یا تمایز پلاسمای سلی)

در ایمونوفنوتایپینگ، سلول‌ها، شاخص‌های سلول B، IgM را بروز می‌دهند اما CD5 و CD10 در سلول‌ها باز نمی‌شود.

در بررسی کاریوتایپ: اغلب (۱۸؛ ۱۴) t مشاهده می‌شود که منجر به بیان نامناسب پروتئین BCL2 می‌شود. (پروتئین مهار کننده‌ی آپوپتوز و عامل بقای سلول‌ها)، بنابراین در مورفولوژی تومور، آپوپتوز و میتوز دیده نمی‌شود یا اندک است (افتراق از هایپرپلازی فولیکولار)

### (۶) لنفوم ماتتل سل (Mantle cell lymphoma):

عمدتاً در مردان مسن با خستگی و لنفادنوپاتی ظاهر می‌شود. درگیری مغز استخوان، کبد و طحال و گوارشی شایع است. غیرقابل درمان و همراه با بقای اندک است.

در مورفولوژی، الگوی منتشر یا ندولار سلول‌های نبوبلاستیک مشاهده می‌شود که این سلول‌ها کمی بزرگتر از لنفوسيت‌های طبیعی بوده هسته شکافدار نامنظم دارند و هستک واضح دیده نمی‌شود. گاه سلول‌ها بزرگتر و مشابه لنفوبلاست‌ها هستند.

B.M در اغلب موارد و خون محیطی در ۲۰٪ موارد درگیر است و گاه GI با خصایع شبه پولیپی درگیر می‌شود. (سلول‌های Small Cleaved در زیر مخاط دستگاه گوارش به صورت مولتی‌فوکال دیده می‌شود که با پولیپ Lymphomatoid گوارشی اشتیاه می‌شود. خصایع polyposis نامیده می‌شود.)

در ایمونوفنوتایپینگ: سلول‌های تومورال CD20 (مارکر B سل)، CD5 باز می‌کنند. همچنین سطح بالایی از پروتئین سیکلین D1 (تفیلم کننده سیکل سلولی) نیز دیده می‌شود.

در بورسی کاریوتایپ، تقریباً همه تومورها (۱۴؛ ۱۱) t را نشان می‌دهند منجر به افزایش سطح سیکلین D1 خواهد شد.

### (۷) لنفوم منتشر سلول B بزرگ (DLBCL)

این گروه مهمترین و شایعترین نوع لنفوم در بزرگسالان با سن متوسط ۴۰ سال است که به صورت توده‌ای غالباً علامتدار با رشد سریع در نواحی نودال یا اکسترانودال دیده می‌شود. (درگیری خارج گرهی شایعتر است به خصوص در GI و مغز) برخلاف سایر لنفوم‌های B سل درگیری کبد و طحال و مغز استخوان در ابتدا شایع نیست.



در بررسی مورفولوژیک مغز استخوان، افزایش پلاسماسل‌ها با خصوصیت غیرطبیعی مثل هستک برجسته و انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی حاوی ایمونوگلوبولین دیده می‌شود که ۱۰-۹۰٪ سلول‌های مغز استخوان را شامل می‌شوند.

در گیری کلیه (نفرroz میلوم) با نکروز و آتروفی سلول‌های توبولی و Cast‌های پروتئینی در توبول‌ها، احاطه شده توسط سلول‌های زانت چند هسته‌ای مشخص می‌شود.

اغلب مقدار زیادی زنجیره‌ی سبک آزاد در کنار ایمنوگلوبولین کامل توسط سلول‌های تومورال تولید می‌شود که در ادارار دفع می‌شود (پروتئین بنس هونز) و عامل آمیلوبیوز AL در MM می‌باشد.

□  **لنفوم لنفوپلاسماسیتیک:** این بیماری با تکثیر مختلط سلول‌های B (از لنفوسيت‌های کوچک گرد تا لنفوسيت‌های پلاسماسیتوبیوتید تا پلاسماسل‌ها) مشخص می‌شود.

Dr M Component در خون وجود دارد و عمدتاً از نوع IgM است. در این اختلال آنکر IgM تولید می‌شود که نوعی سندروم هایپریوسکوزیته (ماکروگلوبولینمی والدنشتروم) ایجاد می‌گردد. بیمار چار اختلالات بینی، مشکلات عصبی، خونریزی، کرایوگلوبولینمی و پدیده رینود است.

در  **لنفوم لنفوپلاسماسیتیک لنفادنوباتی و هپاتواسپلنومگالی** وجود داشته ولی ضایعات لیتیک استخوانی دیده نمی‌شود (برعکس مولتیپل میلوما)

نمای بافت شناسی در مغز استخوان:

۱. ارتashah لنفوسيت، پلاسماسل و لنفوسيت‌های پلاسماسیتوبیوتید
۲. برخی سلول‌ها با کروماتین هسته‌ای وزیکولار و هستک مشخص
۳. انکلوزیون‌های PAS مثبت حاوی ایمنوگلوبولین در سیتوپلاسم (Russell body) و در هسته (Dutcher body) (راسل بادی و داچر بادی)
۴. هایپرپلازی ماست سل

## (لنفوم بورکیت) Burkitt lymphoma (۶)

اغلب اطفال و جوانان را درگیر کرده و معمولاً در خارج غدد لنفاوی آغاز می‌گردد (آوده‌های فک در مناطق اندمیک یا آوده شکمی) و بسیار تهاجمی است.

در مورفولوژی میکروسکوپیک: ضایعه از لنفوسيت‌های یکدست با سایز متوسط تشکیل شده که دارای هسته گرد تا بیضی با ۲-۵ هیلتک بوده و مقادیر متوسطی از سیتوپلاسم بازوفیل یا آمفوفیل حاوی واکوئل هربی دیده می‌شود، فعالیت میتوکیک بالا می‌باشد. به علت آپویتوز شدید و بدنبال آن حضور ماکروفائزها (جهت بلعیدن بقایای سلولی)، نمای «آسمان پرستاره» یا starry sky یا دلیل فضاهای روشن اطراف ماکروفاز

در ایمونوفوتایپینگ، سلول‌ها تمام شاخص‌های Bcell از جمله CD20، همراه با شناختن سلول‌های B مراکز زایا (BCL6 D10) را باز می‌کنند.

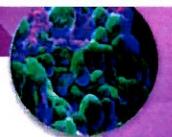
عدمde موارد اندمیک و ۲۰ درصد موارد اسپورادیک با EBV مرتبط است.

در بررسی کاربوتایپ، اغلب (۸۱، ۱۴) t با جابجایی ژن MYC دیده می‌شود، گاه (۲۲؛ ۸؛ ۸) t با درگیری جایگاه‌های زنجیره سبک کاپا (کروموزوم ۲) یا لامبدا (کروموزوم ۲۲) رخ می‌دهد.

## (Monoclonal gammopathy) دیسکرازی‌های پلاسماسل Gammopathy (۷)

- **مولتیپل میلوم** شایعترین دیسکرازی بدخیم پلاسماسل و شایع‌ترین نئوپلاسم لنفوئید در افراد مسن است. عمدتاً با ضایعات استخوانی لیتیک و مولتی‌فوکال (به ترتیب، در ستون مهره‌ها، دندنه‌ها، جمجمه، لگن، ران)، نفرroz میلومی، هایپرکلسیمی، آنیمی، عفونت‌های مکرر (اختلال عملکرد IgG طبیعی) و ضایعات در Punched-out گرافی جمجمه و استخوان‌ها مشخص می‌شود. شکستگی پاتولوژیک در مهره‌ها بیشترین شیوع را دارد.

Ig های مترشه به نام M-Component (ایمنوگلوبولین غیرنرم‌مال منوکلونال) در مولتیپل میلوم به ترتیب عبارتند از: IgG (۶۰٪)، IgA (۲۰٪) و بندرت IgD یا IgE



## سیستم خونساز و لنفاوی (فصل ۴)

همراهی با EBV شایع است (به ویژه گروه میکس سلولاریتی یا سلولاریتی مخلوط)

- لازمه‌ی تشخیص هوچکین کلاسیک، مشاهده‌ی سلول ریداشتنبرگ (RS) است:

مورفولوژی RS: سلول بزرگ با هسته‌ی بزرگ چند‌لوبه، هستک برjestه و سیتوپلاسم فراوان صورتی یا شفاف نوع مشخص آن که دو هسته یا هسته‌ی دلویه قرینه است که هر هسته دارای یک هستک بزرگ صورتی احاطه شده توسط منطقه شفاف می‌باشد (نمای شبیه چشم جغد)

سلول‌ها در ایمنوفوتایپ: CD15 و CD30 مثبت بوده اما بیان CD45 و آنتی‌ژن‌های B، T وجود ندارد.

### نوع ندولار اسکلروز:

بالینی: شایعترین نوع هوچکین، زن = مرد، تمایل به غدد لنفاوی مediastin و سوپراسترناال، افراد جوان، پیش‌آگهی عالی.

#### ریخت شناسی:

- نوع خاصی از RS به نام **سلول لاکونا** (هسته‌ی منفرد چند‌لوبه که در داخل یک فضای سیتوپلاسمی روشن و شفاف افتاده است و جمع شدگی سیتوپلاسم دور هسته دیده می‌شود)
- نوارهای کلاژنی (اسکلروز) که بافت لنفاوی را به ندولهای مشخص تقسیم می‌کند (ندولار)

### نوع سلولاریتی مخلوط:

شایعترین نوع هوچکین در بالای ۵۰ سال، مردان شایعتر، همراهی بالا با EBV، تمایل بالا به انتشار و تظاهر سیستمیک (علائم B)

**مورفولوژی:** تعداد فراوان سلول RS کلاسیک در یک **زمینه‌ی التهابی مفلوط** (میکس سلولاریتی) از لنفوسيت ائوزینوفیل، پلاسماسل و ماکروفاز

### نوع لنفوسيت غالب (lymphocyte predominant):

این زیر گروه تفاوت واضح با هوچکین کلاسیک دارد، پروگنووز عالی است و اغلب لنفادنوباتی گردی یا زیربغل منفرد تظاهر می‌یابد. تفاوت‌ها: ۱- حضور یک نوع RS به نام سلول L&H (لنفوھیستوسیتی) با نمای شبیه ذرت بو داده (Popcorn) با هسته چند‌لوبه کم رنگ همراه با تعداد بسیار کم RS است. ۲- در ایمنوفوتایپ CD30 و CD15 منفی بوده ولی مارکرهای سلول B مثل CD20 را

## لنفوم مشتق از T Cell

### ۱) لنفوم/ لوسمی سلول T بالغین

با ویروس **HTLV-1** مرتبط است و با ضایعات پوستی، لنفادنوباتی منتشر، هپاتوسپلنومگالی، هیپرکلسمی و افزایش شمارش لنفوسيت‌ها (لنفوسيت + CD4 بدخیم) در خون محیطی مشخص می‌شود. بیماری بسیار مهاجم است.

### ۲) MF و سندرم سزاری:

MF شایعترین نوع لنفوم پوستی است که معمولاً با بشورات اریترودرمیک غیر اختصاصی بروز می‌یابد و در ادامه به پلاک و در نهایت به تومور تبدیل می‌شود. با پسوریازیس تشخیص افتراقی دارد.

در بررسی مورفولوژی، ارتشاج سلول‌های CD4+

T کوچک با هسته‌ی چین فوژه (Cerbiform)، شبیه مخ در درم فوقانی دیده می‌شود. سلول‌های نوپلاستیک به اپیدرم نیز ارتشاج یافته و تجمعات سلولی به نام آبسه پوتوریز در آن جا تشکیل می‌دهند.

سندرم سزاری: با اریترودرمی اکسفولیاتیو منتشر همراه با حضور سلول‌های T توموری (سلول سزاری) در خون محیطی، مشخص می‌شود.

## لنفوم هوچکین

تومورهای از منشأ B سل می‌باشند که بوسیله‌ی حضور سلول‌های ژانت (غول آسا) به نام **(یداشتنبرگ) (RS)** مشخص می‌شود.

ظاهر بالینی: بزرگی غده لنفاوی بدون درد **نکته:** برخلاف لنفوم غیرهوچکین از یک غده لنفاوی منفرد یا زنجیرهای از گره‌های لنفاوی شروع می‌شود و پله به سایر گره‌های لنفاوی گسترش می‌یابد شامل ۵ گروه است:

- ندولار اسکلروز
- میکس سلولاریتی
- غنی از لنفوسيت (rich)
- کم لنفوسيت (predominant)
- لنفوسيت غالب (Predominant)

به ۴ نوع اول هوچکین کلاسیک گفته می‌شود

**ایمنوفوتایپ:** بیان آنتیژن‌های رده میلوئید (CD64, CD15), CD14, CD13, CD117 + رنگ آمیزی میلوپراکسیداز (MPO) که از ALL افتراق دهنده است. بیان مارکر سلول‌های بنیادی خونساز (CD34) بر روی میلوبلاست.

### تفاوت با ALL

- ۱- ایمنوفوتایپ
- ۲- تظاهر به صورت لنفوم یا توده‌ی بافتی (سارکوم گرانولوسیتی) نادر است.
- ۳- هپاتوسپلنومگالی و لنفادنوباتی نادرتر است.

مشخصه آنها در **مروفولوژی** رویت میلوبلاست یا پرومیلوسیت است که بیش از ۲۰٪ سلولاریتی مغز استخوان را دربرمی‌گیرد.

**میلوبلاستها** سلول‌های بزرگ با کروماتین ظرف و ۳-۵ هستک و گرانول‌های آزووفیل (قرمز رنگ) حاوی میلوپراکسیداز در سیتوپلاسم هستند. گاه در میلوبلاست‌ها و عمدتاً سلول‌های تمایز یافته‌تر به ویژه پرمیلوسیت‌های نئوپلاستیک در لوکمی پرومیلوسیتی حاد، گرانول‌های قرمز رنگ میله‌ای استوانه‌ای شکل و پراکسیداز مثبت به نام AML دیده می‌شود که بسیار در تشخیص Auer rods مفیدند و برای AML اختصاصی است. در سایر زیرگروه‌های AML، متوبلاست، اریتروبلاست یا مگاکاربوسیت حضور دارند.

### طبقه‌بندی AML بر اساس WHO

**کلاس I.** AML با جابجایی‌های مکرر کروموزومی:

- (۱) همراهی با زن الحقی ناشی از (۲۱ و ۸)، Inv (۲)
- (۲) همراهی با زن الحقی (۱۶)
- (۳) همراهی با (۱۷ و ۱۵) t که پروگنوza در هر سه مورد فوق مطلوب است.
- (۴) AML همراه با (11q23) t پروگنوza بد دارد.

**کلاس II.** AML همراه با دیسپلاری چند رده؛ در صورت وجود سابقه MDS پروگنوza بسیار بد و در عدم وجود آن پروگنوza بد است.

**کلاس III.** AML مرتبط با درمان؛ مرتبط با دریافت داروهای آلکیله‌کننده و کلاس اپی‌پودوفیلوتوكسین‌ها پروگنوza بسیار بد است.

**کلاس IV.** AML طبقه‌بندی نشده؛ زیرگروه‌ها بر اساس نوع تمایز (M<sub>0</sub>-M<sub>7</sub>) طبقه‌بندی می‌شوند پروگنوza متوسط دارند.

بیان می‌کند.

در هوچکین برخلاف لنفهمهای NHL (غیرهوچکین)، درگیری گره‌های لنفاوی مزانتریک و حلقه والدیر نادر است و همچنین درگیری بافت‌های خارج گرهی نامعمول است.

### نتوپلاسم‌های میلوئیدی

نحوه تمایز سلول‌های رده میلوئیدی به صورت زیر است.

**سلول بنیادین میلوئیدی:** ⇐

- ✓ **میلوبلاست** ← پرمیلوسیت ← میلوسیت ← متامیلوسیت ← سلول باند ← نوتروفیل
- ✓ **اریتروبلاست** ← رتیکولوسیت ← RBC
- ✓ **مونوبلاست** ← پرمونوسیت ← مونوسیت
- ✓ **مگاکاربوسیت** ← پلاکت

### لوسمی میلوژن حاد (AML)

#### AML

عمدتاً بزرگسالان مسن تر با سن متوسط ۵۰ سال را گرفتار می‌کند عمدتاً بیماران با تظاهر تب و عفونت (در اثر نوتروفیل)، ضعف و خستگی (آنمی) و خونریزی جلدی - مخاطی (تروموسیتوبیتی) مراجعه می‌کنند (به دلیل جایگزینی سلول‌های طبیعی مغز استخوان توسط میلوبلاست) تمایل واضح به خونریزی (به ویژه CNS و لته) به خصوص در AML با (t(15-17) M3، لوکمی پرمیلوسیتی حاد) وجود دارد.

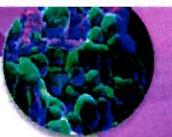
تمورهای با تمایز منوسيتی اغلب ارت翔ا پوسی (لوکمی کوتیس) و لنه‌ای دارند (M4, M5) بهترین پیش‌گویی پروگنوza بیماری در حال حاضر: کاربوتیپ و تغییرات ژنتیکی است (AML با t(15,17), Inv 16, t(8,21), t(15,17) بهترین پروگنوza را دارند).

**تغییرات ژنتیکی در AML:**

t(15-17) در لوکمی پرمیلوسیتی حاد (M3) ← الحاق زن RARA (گیرنده‌ی آلفا رتینوئیک اسید) به زن PML ← (PML-RARA) پاسخ به درمان با all ATRA (ترانس رتینوئیک اسید)

(M4)inv16, (M2)t(8-21) و ...

در حال حاضر طبقه‌بندی اصلی AML بر پایه‌ی ژنتیکی است



## سندرم میلودیسپلاستیک (MDS)

## نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو

شامل ۴ نوع اختلال می‌باشد:

- ۱) CML (لوسمی میلوژنی مزمن؛ ۲) PCV (پلی‌سیتومی و را);
- (۳) میلوفیروز اولیه و (۴) ترومبوسیتیمی اساسی

**نکته:** وجه مشترک آنها، هپاتوسplenomegaly (و کمتر لنفادنوباتی)، ناشی از کاشته شدن سلول‌های پیش‌ساز نئوپلاستیک و خونسازی اکسترامدولری در این اعضا بوده و نیز افزایش غیرطبیعی فعالیت تیروزین کینازی نیز وجود دارد.

وجه افتراق انواع نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو:

۱. در CML، زن ادغام شده BCR-ABL پروتئین با فعالیت تیروزین کینازی کد می‌کند.
۲. در بقیه اختلالات میلوپرولیفراتیو، شایعترین اختلال ژنتیکی، جهش در زن JAK2 تیروزین کیناز است. که در تمام موارد پلی‌سیتومی ورا و ۵۰٪ موارد میلوفیروز اولیه و ترومبوسیتیمی اساسی وجود دارد.

## (۱) لوسمی میلوژن مزمن (CML)

در بررسی مورفو‌لوزی، در فون ممیطی بطور مشخص افزایش لکوسیت‌ها بیش از ۱۰۰۰۰ (عمدتاً نوتروفیل و متامیلوسیت و میلوسیت) همراه با افزایش بازووفیل و ائوزینوفیل و افزایش پلاکت‌ها مشاهده می‌شود.

در مغز استخوان، افزایش سلول‌ارتی، به علت هیپرپلازی پیش‌سازهای گرانولوسیتی و مگاکاربوسیتی در حال بلوغ مشهود است.

در طحال، به علت خونسازی خارج مغز استخوان بیمار مبتلا اسپلنتومگالی شدید دارد و در پولپ قرمز آن نمایی شبیه مغز استخوان دیده می‌شود.

**نکته:** در تشخیص CML، بررسی فون ممیطی ارزش بیشتری نسبت به مغز استخوان دارد.

در بررسی کاریوتایپ، در ۹۵٪ موارد اختلال ژنتیکی اکتسابی به صورت کروموزوم فیلادلفیا به علت فیوژن زن‌های BCR و ABL ناشی از t(۹؛۲۲) دیده می‌شود و ۵٪ زن ادغام شده مخفی می‌باشد.

اغلب در افراد ۵۰-۷۰ سال دیده می‌شود و ممکن است به صورت اولیه (ایدیوباتیک) یا ثانویه به شیمی درمانی با عوامل آکتیلان یا پرتوتابی ایجاد شود. MDS اختلال کلونال سلول‌های بنیادی مغز استخوان با نقص بلوغ سلول‌ها می‌باشد.

در MDS، مغز استخوان توسط سلول‌های پیش‌ساز چند ظرفیتی تغییر شکل داده، جایگزین شده که قابلیت تمایز به RBC، گرانولوسیت و پلاکت را به طور غیر مؤثر حفظ می‌کند در نتیجه مغز استخوان پر سلولی ولی در خون محیطی پان سیتوبنی دیده می‌شود.

در بررسی مورفو‌لوزی در مغز استخوان، پیش‌سازهای هر سه رده غیرطبیعی هستند بنابراین خونسازی غیرمؤثر است.

✓ **پیش‌سازهای اریتروئید**، به صورت پیش‌سازهای اریتروئید مگالوبلاستوئید (مشابه کم‌خونی مگالوبلاستیک) یا به صورت **Ring sideroblast** (سلول‌های اریتروئیدی حاوی رسوبات آهن در میتوکندری به صورت حلقوی اطراف هسته) دیده می‌شوند.

✓ **پیش‌سازهای گرانولوسیتی** دارای بلوغ هسته‌ای یا گرانولهای غیرطبیعی است

✓ **پیش‌ساز ده مگاکاربوسیتی**، سلول‌های کوچک با هسته‌های کوچک و منفرد را نشان می‌دهند.

در بررسی کاریوتایپ، در ۷۰٪ بیماران فقدان کروموزوم ۵ یا ۷ یا حذف بازوی بلند آنها (حذف ۵q یا ۷q) و تربیزومی 8 دیده می‌شود.

- خطر بالای تبدیل به AML وجود دارد (۴۰-۱۰٪).
- عوامل مرتبط با پروگنوza بدتر: افزایش بلاست در مغز استخوان، وجود اختلالات سیتوژنتیک و جهش P53



**تشخیص:** معمولاً با یافته های آزمایشگاهی داده می شود.  
شمارش RBC به ۱۰-۶ میلیون در میکرولیتر و همتوکریت به ۶۰ درصد می‌رسد. تعداد WBC ها و پلاکت ها افزایش دارند.  
میزان بازوفیل ها اغلب بالاست.

**نکته:** پلاکت ها اغلب عملکرد غیرطبیعی دارند به همین دلیل علاوه بر ترومبوز، خونریزی نیز شایع است.

### (۳) میلوفیروز اولیه همراه با متاپلازی میلوئید (MM)

در این اختلال دوره‌ای کوتاه از تکثیر هر سه رده سلولی مغز استخوان دیده می‌شود و سپس به علت آزادسازی TGF- $\beta$  و PDGF از **مکاکاریوسیت‌ها** (که باعث فعال شدن فیبروبلاست‌ها می‌شوند)، فیبروز مغز استخوان ایجاد می‌شود. پان سیتوپنی حاصل از آن منجر به هماتوپوئز اکسترا مدولری (EMH) در کبد و طحال می‌شود که غیر مؤثر است.

**بالینی:** در بزرگسالان ۲۵ تا ۶۰ ساله شایعتر و با علائم اولیه غیراختصاصی تظاهر می‌یابد.

**سیر بیماری:** ۵۰٪ مرحله تسریع شده (accelerated) با پیشرفت کم خونی و ترومبوسیتوپنی، ۵۰٪ وارد بحران بلاستیک شده (AML) (AML)

**نکته:** **کروموزوم فیلادلفیا** علاوه بر اینکه مهمترین معیار در تشخیص CML است، در ۴۵٪ مبتلایان به ALL نیز وجود دارد.

**نکته:** از آنجا که CML با لکوسیتوز حدود ۷۰۰/۰۰۰ ناظر می‌یابد افتراق آن از واکنش‌های لوکمۆئید (افزایش شدید گرانولوسیت‌ها در پاسخ به عفونت، استرس، التهاب مزمن و نؤپلاسم‌ها) اهمیت دارد معیارهای افتراق عبارتند از: ۱) وجود کروموزوم فیلادلفیا در CML (۲) آکالان فسفاتاز نوتروفیلی در CML وجود ندارد اما، در واکنش‌های لوکمۆئید و PCV افزایش می‌یابد.

### (۲) پلی سیتمی و را (PCV)

حال مارک PCV، پان میلوز (تولید فراوان نؤپلاستیک اجزاء اریتروپلیتین، گرانولوسیتی و مکاکاریوسیتی) می‌باشد. اما در این بیماری تکثیر پیش سازهای اریتروپلیتیدی غالب است.

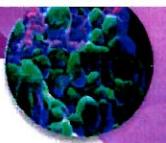
در PCV، اریتروپلیتین پائین است. (برخلاف پلی سیتمی واکنشی) قویاً مرتبط با جهش تیروزین کیناز JAK2 (۱۰۰٪ موارد) است.

مغز استخوان، پر سلول بوده و در آن هایپرپلازی سلول‌های اریتروپلیتیدی، میلوئیدی و مگاکاریوسیتی دیده می‌شود.

تغییرات اصلی در پلی سیتمی و را ناشی از افزایش حجم غلظت خون است. تمام اعضاء پروفون می‌باشند. هپاتوسپلنومگالی همراه با کانون‌های خون سازی خارج از مغز استخوان دیده می‌شود. افزایش ویسکوزیته و استاز عروقی سبب ترومبوز و انفارکتوس مخصوصاً در قلب، طحال و کلیه‌ها می‌شود. در یک سوم بیماران به علت اتساع عروق و عملکرد غیر طبیعی پلاکت‌ها، خونریزی رخ می‌دهد.

**علایم:** در بیمار مبتلا به PVC خارش شدید، زخم پیتیک، هماتومز، ملنا و حتی سندرم بودکیاری دیده می‌شود. (علائم خونریزی و ترومبوز)

PVC معمولاً به صورت بی سر و صدا و معمولاً در اواخر میانسالی تظاهر می‌کند. بیماران پلتوریک و اغلب تا حدودی سیانوتیک می‌باشند.



(۳) دارای ساختارهای توبولی، میله‌ای شکل و گاه شبیه (اکت تنیس، به نام **گرانولهای بیربک** یا **اجسام HX** در میکروسکوپ الکترونی هستند.

توجه: موتاسیون زنی غالب در **ژن BRAF** است. (ژن BRAF در پاتوزن لوسومی سلول مویی، خالهای خوش‌خیم، ملانوم بدخیم، کارسینوم پاپیلری تیروئید و بعضی تومورهای کولون هم نقش دارد).

### ◆ انواع LCH

(۱) **Lettere - Siwe Disease** (هیستیوسمیتوز لانگرهانس چندسیستمی) معمولاً قبل از ۲ سالگی رخ می‌دهد.

علامت بالینی اصلی **بثورات سبوئنیک پوستی مولتی فوکال** ثانویه به ارتضاح سلول‌های هیستیوسمی است. علائم دیگر، هپاتوسplenومگالی، لنفادنوباتی، ضایعات ریوی و ضایعات لیتیک استخوانی می‌باشد درگیری مغزا استخوان منجر به کاهش هر سه رده سلولی و **خلائمه شبیه لوسمی هاد** و عفونت‌های مکرر می‌شود. در صورت عدم درمان به سرعت کشنه است.

(۲) **هیستیوسمیتوز لانگرهانس تک سیستمی** (گرانولوم اوزنوفیلیک) به صورت تک کانونی یا چند کانونی درگیری حفرات مغز استخوان، پوست، ریه یا معده شایعتر است.

- نوع **تک کانونی** اغلب یک استخوان منفرد را درگیر می‌کند.
- شایعترین استخوان‌های درگیر، بخش فوقانی جمجمه، ذنده و ران است.
- نوع **چندکانونی** معمولاً در اطفال با توده‌های استخوانی متعدد با گسترش بافت نرم ظاهر می‌یابد.

**نکته:** در گروهی از بیماران، درگیری استخوان جمجمه سلاتورسیکا، دیابت بی‌مزه و اگزوفتالمی موسم به تزیاد هند - شول - گریستین دیده می‌شود.

### اختلالات خونریزی دهنده

تفاوت خونریزی ناشی از اختلالات پلاکتی و اختلالات فاکتورهای انعقادی:

۱- **اختلالات پلاکتی** (تعداد، عملکرد، یا vWF): پتشی، کبودی و اکیموز پوستی، خونریزی از غشاء‌های مخاط (گوارشی، ادراری، منوراژی) و خونریزی به دنبال صدمات خفیف.

۲- **اختلال انعقادی:** خونریزی در مناطق عمقی (مفاصل)، مغزی، خونریزی شدیدتر، با ترومای شدیدتر

### یافته‌های مورفولوژیک:

۱- **طحال (جایگاه اصلی EMH):** بسیار بزرگ می‌شود به طوریکه ممکن است دچار انفارکتوس‌های ساب کپسولار شود. در بافت شناسی تکثیر هر سه رده اریتروئید، گرانولوسیت و مگاکاریوسیت مشاهده می‌شود، اما مگاکاریوسیت‌ها بازتر هستند.

۲- **کبد** اغلب افزایش اندازه متوسطی دارد اما گره‌های لنفاوی معمولًا بزرگ نیستند.

۳- **مغز** استخوان کم سلول بوده و دارای فیبروز شدید است. (بیوپلی مغز استخوان جهت تشخیص ضروری است)

در مغز استخوان به صورت واضح **تمجهات مگاکاریوسیتها** با هسته‌های بزرگ تیره و ابرمانند (Cloud like) دیده می‌شود.

۴- در خون محیطی ناهنجاری‌های RBC شامل اشکال هسته‌دار و غیرعادی (بیوکیلوسیت‌ها، سلسله های قطره اشکی)، همراه با WBC‌های نابالغ (میلوسیت، متامیلوسیت مشاهده می‌شود (لکواریتربلاستم). پلاکت‌ها اغلب شکل، اندازه و عملکرد غیر طبیعی دارند (پلاکت‌های بزرگ و غیرطبیعی)

**نکته:** گاه تابلوی بالینی و خونی بیماری کاملاً شبیه CML می‌گردد که تنها راه افتراق بررسی کروموزوم فیلاملفیا است.

بالینی: عمدتاً در افراد بالاتر از ۶۰ سال با کم خونی پیشرونده و اسپلینومگالی واضح و شدید تظاهر می‌یابد.

### نؤپلاسم‌های هیستوسمی

#### هیستوسمیتوز سلول لانگرهانس (LCH)

پرولیفراسیون کلونال سلول‌های لانگرهانس (ارائه دهنده آنتی‌ژن) است سلول‌های لانگرهانس سلول‌های دندریتیک نابالغی‌اند که به صورت طبیعی در بسیاری اعضا بخصوص در پوست دیده می‌شود. بیماری انواع مختلفی دارد و **وجه مشترک آنها عبارتند از:**

(۱) سلول‌هایی با سیتوبلاسم فراوان و واکوئولار و با هسته وزیکولار در میکروسکوپ نوری؛

(۲) بروز آنتی‌ژن‌های MHC کلاس II و لانگرین در سطح سلول‌ها

با پلاک  $\leq 150,000$  در میکرولیتر مشخص می‌شود.

### (۱) ITP (پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی)

- ✓ آنتی‌بادی IgG ضد گلیکوپروتئین‌های غشاء پلاکت از نوع Ib/Ix در  $\approx 80\%$  مبتلایان یافت می‌شود.
- ✓ دو گروه اولیه و ثانویه دارد که نوع اولیه دو زیر گروه بالینی دارد: (a) ITP مزمن در زنان  $20-40$  ساله (b) ITP حاد که خود محدود شونده بوده و در اطفال بدنبال عفونت‌های ویروسی دیده می‌شود.
- ✓ در صورت بزرگی طحال یا لفادنوپاتی تشخیص ITP رد می‌شود و تشخیص‌های دیگر را باید در نظر داشت.
- ✓ در بررسی هیستولوژیک مغز استخوان نرم‌مال است ولی اکثرا مگاکاربوسیت‌ها افزایش یافته است.

### (۲) ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین:

- ✓ ترومبوسیتوپنی ۱-۲ هفته بعد از درمان با هپارین ناشی از آنتی‌بادی IgG است که به صورت واپسیه به هپارین به فاکتور ۴ پلاکتی متصل شده و ترومبوسیتوپنی می‌دهد علیرغم ترومبوسیتوپنی باعث ترومبوز هم می‌گردد.

### (۳) میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک (HUS و TTP)

- ✓ TTP: با پنتاد تب، ترومبوسیتوپنی، کم خونی همولیزی میکروآنژیوپاتیک، نقاچیں عصبی گذرا و نارسایی کلیه همراه است. بیماران دارای کمبود پروتاز 13 ADAMTS هستند که تجزیه کننده فاکتور فون‌ویلبراند با وزن مولکولی بسیار بالاست که بیشتر ناشی از یک آتو آنتی‌بادی اکتسابی است.

- ✓ HUS: از نظر بالینی مثل TTP است ولی ADAMTS13 طبیعی است. به دنبال گاستروآنتریت با E. coli O157: H7 سوش ایجاد می‌شود.

HUS به واسطه کمبود عامل H (پروتئین تنظیمی کمپلمان) یا عوامل آسیب رساننده سلول‌های آندوتیال (مثل شیگاتوکسین) ایجاد می‌شود. آسیب آندوتیال باعث فعال شدن پلاکت‌ها و تجمع آنها می‌شود.

نقشه اشتراک انتهایی هر دو بیماری، ایجاد گستردگی لخته‌های هیالین غنی از پلاکت در میکروآنژیوپاتیک است.

**نکته:** انسداد عروق کوچک و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک در DIC و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (TTP, HUS) مشترک است. اما در HUS و PT, TTP و طبیعی است (برخلاف DIC). TTP برخلاف HUS دارای علائم نورولوژیک بوده، شواهد عفونت

### بیماری فون ویلبراند

باکتریال قبلی نداشته و معمولاً در بزرگسالان خانم دیده می‌شود. اما HUS با غلبه‌ی نارسایی حادکلیه و شروع در کودک مشخص می‌گردد.

بیماری فون ویلبراند ناشی از اختلال کمی یا کیفی فاکتور فون ویلبراند (VWF) رخ می‌دهد. مهمترین عمل VWF، تسهیل چسبندگی پلاکت‌ها به کلارن ساب اپی تلیال و ایجاد لخته است. منبع اصلی تولید آن سلول‌های اندوتیال است. عملکرد vWF با آزمون تجمع پلاکتی (یستوموستین) ارزیابی می‌شود.

بیماری فون ویلبراند یک اختلال اتوزومال غالب است که با خونریزی خود به خودی از غشاها مخاطی، خونریزی شدید زخم‌ها، منوراژی تظاهر می‌پاید.

علائم آزمایشگاهی شامل افزایش BT (با یا بدون افزایش PTT)، تعداد پلاکت‌های نرم‌مال و کمبود ثانویه فاکتور ۸ می‌باشد.

#### انواع بیماری فون ویلبراند: ۳ تیپ دارد:

۱- نوع I (کلاسیک): شایع‌ترین نوع است که با کاهش

VWF همراه است. (VWF حامل فاکتور ۸ پلاسمایی است)

۲- نوع II (نقص عملکردی VWF): به دلیل از دست دادن مولتی مرها دارای وزن مولکولی بالا است. دو زیر گروه II<sub>a</sub> و II<sub>b</sub> دارد که نوع II<sub>b</sub> با ترومبوسیتوپنی هفیف همراه است.

۳- نوع III (عدم تولید VWF): شدیدترین نوع است

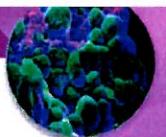
که با علائم مشخصه هموفیلی (کاهش واضح فاکتور ۸) و اختلال پلاکتی همراه است.

### هموفیلی A (کلاسیک)

هموفیلی A شایع‌ترین بیماری ارثی همراه با خونریزی جدی و یک اختلال واپسیه به X مغلوب است که بر اثر کمبود فاکتور VIII ایجاد می‌شود.

بیمار دچار کبودشگی آسان و خونریزی حجیم به دنبال ضربات یا اعمال جراحی و همچنین خونریزی خود به خودی در مناطقی از بدن که به صورت طبیعی در معرض ضربه هستند. (مخصوصاً مفاصل) می‌شود. پتشی به طور مشخص وجود ندارد.

یافته‌های آزمایشگاهی: PTT افزایش یافته و BT, PT و شمارش پلاکتی نرم‌مال است.



## سیستم خونساز و لنفاوی (فصل ۴)

### ◆ هموفیلی B (بیماری کربسمس):

این بیماری ناشی از کمبود شدید فاکتور IX و یک اختلال وابسته به X است که از نظر بالینی از هموفیلی A غیرقابل افتراق بوده ولی در مقایسه با آن شیوع بسیار کمتری دارد. PTT در بیمار مبتلا افزایش یافته ولی BT نرمال است.

- ریخت شناسی:
- لخته‌های ریز فیبرینی در عروق کوچک همراه با انفارکتوس‌های زیر در ارگان‌های مختلف مثل کلیه، آدرنال، مغز، قلب دیده می‌شود.
- درگیری آدرنال موجب سندروم واتر هاووس- فریدریکسن می‌شود.

در DIC حاد (مثل عوارض مامایی) مشکلات خونریزی دهنده و در DIC مزمن (مثل سرطان) مشکلات ترومبوتیک غالب هستند.

- علائم آزمایشگاهی: کاهش پلاکت، افزایش PT و PTT، افزایش D-Dimer و محصولات تجزیه‌ی فیبرین (FDP) در پلاسما.

### اسپلنومگالی

علل اسپلنومگالی ماسیو (حجیم) با (وزن بیش از ۱۰۰۰ گرم) عبارتند از:

- ۱- اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن مثل CML و میلوفیروز همراه با متاپلازی میلوئید.
- ۲- لوسمی لنفوسيتی مزمن
- ۳- لوسمی سلول مویی
- ۴- لنفوم ها
- ۵- مالاریا
- ۶- بیماری گوشه
- ۷- تومورهای اولیه طحال

### (انعقاد منتشر داخل عروقی) DIC

عارضه‌ی بیماری از بیماری‌های است: شایع‌ترین  $\leftarrow$  سپسیس، عوارض بارداری، بدخیمی‌ها، تصادفات جدی (صدمات مغزی) یا صدمات شدید سوختگی

پانوژن و عامل آغازگر:

- ۱- آزاد شدن فاکتور بافتی (TF) یا مواد ترومبوپلاستیک به گردش خون
- ۲- آسیب وسیع اندوتیال عروق

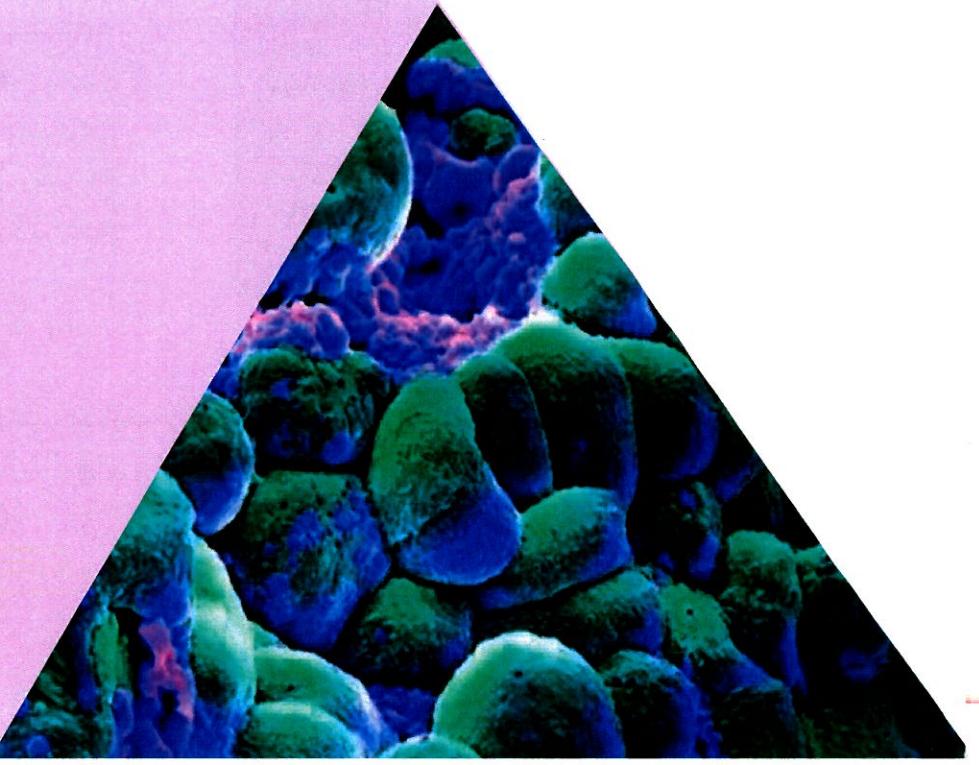
تظاهر و علائم به دلیل:

۱. فعل شدن سیستمیک مسیر انعقادی  $\leftarrow$  منجر به لفته در عروق کوچک سرتاسر بدن (انفارکتوس‌های میکروسکوبی، هایپوکسی بافتی، لیز گلbul‌های قرمز‌رنگ عبور از عروق ریز انسداد یافته= آنما همولیتیک میکروآنژیوپاتیک)

۲. به دلیل مصرف بیش از حد فاکتورهای انعقادی و پلاکت همراه با فعل شدن ثانویه فیبرینولیز  $\leftarrow$  ایجاد هونزیزی (کواگولوپاتی مصرفی)

# دستگاه تناسلی مؤنث و پستان

## فصل پنجم



# دستگاه تناسلی مؤنث و پستان

## کوندیلوما

به هر ضایعه‌ی زگیلی در وولو، کوندیلوما گفته می‌شود و معمولاً به اشکال زیر دیده می‌شود:

**۱. کوندیلوما لاتوم:** ضایعات پهن و مختصر برجسته که در سیفیلیس ثانویه دیده می‌شوند.

**۲. کوندیلوما آکومیناتوم:** ممکن است پایپلاری و برجسته با مسطح باشد. اغلب ضایعات متعدد به رنگ قرمز صورتی تا قهوه‌ای صورتی می‌باشند. در ۹۰ درصد موارد با HPV تایپ ۶ و ۱۱ مرتبط است.

**شاه علامت عفونت HPV:** در بافت شناسی **کویلوسیتوز** سلولی است (واکولیزاسیون سیتوپلاسمی به صورت ناحیه‌ی شفاف اطراف هسته و چروکیدگی هسته) خطر اندک برای تغییر شکل بدخیمی داشته و معمولاً به سمت کارسینوم نمی‌رود.

## کارسینوم سلول سنگفرشی

غالباً در زنان بالای ۶۰ سال رخ می‌دهد از نظر بیولوژیک دو نوع SCC وولو دیده می‌شود.

غیر مرتبط با HPV	مرتبه با HPV	همراهی با HPV 16, 18
(-)	۹۰-۷۵%	
سن	جوانتر	سن بیمار
	+	سابقه مصرف سیگار
همراهی با تمایز یافته (dVIN) یا کراتینیزاسیون	همراه با VIN با درجات شدیدتر آتبیه و کارسینوم درجا (CIS)	همراهی با VIN (نوبلازی داخل اپیتیال وولو)
تک کانونی	چند کانونی و زگیلی شکل	تمایز
Well differentiated همراه با کراتینیزاسیون	Poorly differentiated	میزان تمایز SCC
لیکن اسکلروز و لیکن سیمپلکس کرونیکوس	کارسینوم درجا، کوندیلوما وازن و سروپیکس ناشی از HPV	همراهی با ضایعات دیگر

**SCC مرتبه با HPV** معمولاً به صورت چند کانونی و زگیلی شکل و با تمایز کم تظاهر می‌باید در حالی که **غیرمرتبه با HPV** اغلب تک کانونی بوده و به صورت کراتینیزه و خوب تمایز یافته تظاهر می‌یابند. تظاهر اغلب به صورت لکوپلاکی و یک چهارم موارد پیگمانته است. متاستاز با عمق تهاجم ارتباط دارد.

## ضایعات وولو (Vulva) و واژن

پوشش آن مشابه پوست از نوع اپیتیلیوم سنگفرشی بوده و به بیماری‌های مشابهی نیز دچار می‌شوند.

### لیکن اسکلروز:

در بررسی ماکروسکوپیک: ضایعه به صورت پلاک یا پاپول سفید رنگ (لکوپلاکی) با سطح صاف شبیه کاغذ دیده می‌شود. در خانم‌های یائسه و دختران قبل از بلوغ شایع است.

در بررسی میکروسکوپیک: در اپیدرم، نازک اپیدرم و از بین رفتن فرورفتگی‌های اپیدرم (Rete pegs) دیده می‌شود. **فیدروز** درم سطحی به صورت ناحیه بدون سلول و یکدست همراه با ارتashاج نواری شکل لنفوسيت در عمق درم دیده می‌شود.

وجود سلول‌های T فعال و افزایش بیماری‌های اتوایمیون در مبتلایان، احتمال **واکنش اتوایمیون** را مطرح می‌کند. خود لیکن اسکلروز خوش خیم است اما در ۱-۵٪ موارد احتمال SCC HPV منفی در طول عمر وجود دارد.

### لیکن سیمپلکس کرونیکوس

در این ضایعه، در بررسی میکروسکوپیک، در اپیدرم افزایش ضخامت (برخلاف لیکن اسکلروز) و هیبرکراتوز مشاهده می‌شود. گاه میتوز شدید در لایه‌های بازال و سوپرایزال اپیدرم دیده می‌شود. اما آتبیه وجود ندارد. در درم، ارتashاج التهابی دیده می‌شود.

تظاهر آن مانند لیکن اسکلروز به صورت **لکوپلاکی** است. (ضایعات بدخیم وولو نیز می‌توانند به صورت لکوپلاکی تظاهر یابند، بنابراین در مورد رویت لکوپلاکی انجام **بیوپسی الازمی** است.)



حداکثر بروز آن در سن ۳۰ سالگی است و اغلب SCC سرويکس از آن منشاء می‌گیرد.

ريسيک فاكتورهای دخیل در ايجاد SIL و کارسينوم مهاجم که مستقيماً با تماس با HPV مرتبط است:

۱. سن پاين در اولين تماس جنسی
۲. شركای جنسی متعدد
۳. شريك مذکر دارای شركای جنسی قبلی متعدد
۴. عفونت پايدار با انواع پرفطر HPV(18,16)

HPV تمایل به ابتلای سلول های سنجفرشی نابالغ ناحیه بینابینی (محل اتصال اگزوسرويکس و اندوسرويکس) دارد.  
اغلب عفونت های HPV گذرا بوده و با پاسخ ايمني از بين می رود و در زيرگروهي که پايدار بمانند خطر SIL و کارسينوم مهاجم وجود دارد.

در واريانتهای پر خطر HPV، پروتين های E7، E6 ويروس، به ترتيب P53 و RB ميزبان (زن های سرکوبگر تومور) را مهار می کنند و موجب تكثير از حد سلول ها و مهار بلوغ می شود  
علي رغم ارتباط قوى ميان HPV و سلطان سرويکس، جهت ايجاد نئوپلاسم کافي نمي باشد و عوامل متعدد ديگر مانند نقص ايمني، وضعیت هورمونی یا عفونت های همزمان منتقله از راه جنسی نيز نقش مهمی ايفا می کنند.

#### تفاوت ميان انواع کم خطر و پر خطر HPV:

انواع 16، 18 (پر خطر): مسئول ۷۰٪ موارد SIL و کارسينوم سرويکس، احتمال عفونت پايدارتر، خطر بالاتر پيشرفت به سمت کانسر مهاجم سرويکس، تمایل به الحال به زنوم ميزبان دارد  
انواع ۱۱ و ۶ (کم خطر): عامل کونديلوما در سرويکس و شايعر در ولو و واژن، وارد زنوم ميزبان نمي شوند، عفونت ناپايدار که اغلب درمان مي شوند.

در بررسی برش های بافتی CIN به سه گروه تقسيم می شود:

\*LSIL: low grade squamous intra epithelial lesion (CIN1)

\*HSIL: High grade (CIN 2, 3)

\*CIS: carcinoma insitu

**LSIL:** مستقيماً به کارسينوم مهاجم پيشرفت نمي کند و اغلب پسرفت می کنند و (۱۰%) بيماري ها به HSLL تبديل مي شوند. ۱۰ برابر شايعر از HSLL هستند / با عفونت HPV پروداكتيو همراه است.

**HSIL:** همراه با الحال ويروس به زنوم ميزبان، افزایش تكثير و فقدان بلوغ سلولی و خطر بالاتر پيشرفت به سمت کارسينوم است.

## پازه وولو

همانند پازه پستان نوعی کارسينوم اينترا اپي تليال است اما بخلاف پازه پستان که همواره با کارسينوم زمينه ای همراه است، پازه وله با بدفيديمي زمينه ای همراهی ندارد.

احتمالاً تومور از اختلال تمایز در سلول های پروژنیتور اپي تليالي اپیدرم منشاء می‌گيرد.

در بررسی ماکروسکوپيك: ضایعه به صورت پلاک پوسته ريزنده، کراسه و قرمز رنگ دیده مي شود که مشابه درماتوز التهابي مي باشد.

در بررسی ميكروسكوپيك: سلول های بزرگ منفرد یا گروهی با سيتوبلاسم (وشن) و گرانولر و گاه همراه با واکوئل های سيتوبلاسمی دیده مي شوند که در اپيدرم ارتشاج می یابند.

در پازه وولو **ومود موسين** با رنگ آميزي پريوديك اميد شيف (PAS) شناسايي مي شود و منجر به افتراق آن از ملانوم وولو که فاقد موسين است، مي شود.

## آدنوكارسينوم سلول شفاف واژن

در سنين جوانی و در دختران مادراني که در طی بارداری DES (دي اتيل استيل بنتروول) مصرف کرده اند ايجاد مي شود. در يك سوم جمعيت در معرض خطر، آدنوكارسينوم سلول شفاف از ضایعه ای به نام آدنوز واژينال منشاء می کيرد و که ضایعه ای خوش خيم است و در ظاهر به صورت گانون های قرمزگرانولار دیده می شود.

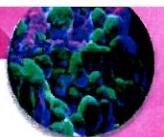
در بررسی ميكروسكوپيك آدنوز واژينال: در مخاط واژن انكلوزيون های (فروفتگي) ميكروكيس tik یا غدد کوچکی دیده مي شود که ممکن است مفروش از اپي تليوم مترشح موسين يا استوانه ای مژک دار باشند.

## ضایعات سرويکس (گردن رحم)

### تومورهای سرويکس

#### (Squamous Intraepithelial lesion) SIL◆

که در گذشته CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) CIN گفته می شد.



انتشار به غدد لنفاوی لگنی، به عمق تومور و تهاجم آن به عروق لنفاوی بستگی دارد.

**از نظر میکروسکوپی** کارسینوم مهاجم سرویکس شامل آشیانه‌ها و استطلاوهای از سلول‌های سنتگرفسی است که منجر به پاسخ استرومایی دسموبلاستیک می‌شوند. شامل موارد با کمترین تمایز تا تمایز خوب (با تشکیل مروارید کراتینی) می‌باشد.

### ❖ اندوسرویکال پولیپ:

احتمالاً منشاء التهابی دارند و بالقوه بدخیم نیستند. در بررسی **ماکروسکوپیک**: به صورت تودهای پولیپوئید، با سطح براق و صاف دیده می‌شوند و در برش دارای فضاهای کیستیک مملو از ترشحات موسيبی می‌باشند.

در بررسی **میکروسکوپیک**: اپیتیلیوم سطحی و لایه پوشاننده کیست‌ها همان اپیتیلیال استوانه‌ای مترشحه‌ی موسین است. استرومای پولیپ ادماتو بوده و گاه ارتراح سلول‌های تک هسته‌ای دیده می‌شود ممکن است متاپلازی سنتگرفسی و اولسر ایجاد شود.

## ضایعات جسم رحم (Corpus)

### اندومتریت

التهاب آندومتر است که دارای انواع زیر است:

- ✓ **اندومتریت هاد:** پاسخ نوتروفیلی غالب است.
- ✓ **اندومتریت مزمون:** پاسخ لنفوپلاسماسیل غالب است، جهت تشخیص حضور پلاسمما سل الزامی است.

- ✓ در بررسی بافت‌شناسی آندومتریت در کل، ارتراح نوتروفیل در آندومتر و غدد سطحی و ارتراح لنفوپلاسماسیل در استرومای دیده می‌شود.
- ✓ در عفونت کلامیدیایی ارتراح سلول التهابی با فولیکول‌های لنفاوی واضح مشاهده می‌شود.
- ✓ عمدتاً بدنیال سل آندومتریت کرانولوماتو ایجاد می‌شود که با سالپیتیت و پریتوئیت سلی همراه می‌باشد.

### مشخصه LSIL:

۱. دیسپلازی در یک سوم تحتانی اپیتیلیوم سنتگرفسی
۲. تغییرات کوپلوسیتی در لایه‌های فوقانی اپیتیلیوم

### مشخصه (CINII) HSIL:

۱. گسترش دیسپلازی به یک سوم میانی اپیتیلیوم (تنوع در اندازه سلول و هسته، ناهمگونی کروماتین هسته)
۲. وجود میتوز در لایه‌های بالاتر از لایه بازال (برخی از میتوزها آتبیپک هستند)

۳. سلول‌های لایه‌ی سطحی تا مدتی تمایز یافته بوده و گاه تغییر کوپلوسیتی نشان میدهند.

### مشخصه (CINIII) HSIL:

۱. فقدان بلوغ سلولی
۲. تنوع زیاد در اندازه هسته و سلول
۳. میتوز غیرطبیعی

**نکته:** تغییرات کوپلوسیتی وجود ندارد

این تغییرات در تمام لایه‌های پوششی دیده می‌شود.

**نکته:** با وجود آنکه **HSIL** پیش‌بدخیم هستند ( فقط ۱۰٪ خطر پیشرفت به کانسر وجود دارد)، اما اغلب به سمت کانسر مهاجم پیشرفت نمی‌کند و حتی ممکن است پس‌رفت کند. پیشرفت **SIL** به کارسینوم مهاجم متغیر و غیرقابل پیش‌بینی، نیازمند HPV همراه با جهش در ژن‌های مختلف است. عوامل خطر پیشرفت: سیگار، HIV، نقص ایمنی.

**غربالگری** سرطان سرویکس و تشخیص ضایعات زودرس **SIL** بوسیله‌ی پاپ اسمر بر انجام می‌گیرد که سلول‌های تراشیده شده از ناحیه ترانزیشنال سرویکس با رنگ آمیزی پاپانیکولا مورد بررسی قرار می‌گیرند.

تمایل به تست **HPV DNA** نیز در حال افزایش است که بسیار حساس اما غیراختصاصی‌تر از پاپ اسمر است و در زنان بالاتر از ۳۰ سال توصیه می‌شود.

### ❖ کارسینوم مهاجم سرویکس:

شایعترین سرطان سرویکس **سرطان سلول سنتگرفسی** ( 75% ) (SCC) است. تمام انواع کانسر سرویکس با HPV همراهی دارند. حداقل بروز آن در سن ۴۵ سالگی است. و ریسک فاکتورهای آن مشابه CIN می‌باشد. ( حداقل بروز CIN در سن ۳۰ سالگی است ).

در بررسی **ماکروسکوپیک**: مانند CIN از ناحیه تنسفورماتیون (بینایینی) منشاء می‌گیرد و به صورت ضایعات اگزوفیتیک دیده می‌شود.



## هیپرپلازی اندومتر

حاصل سطوح بالای استروئن و نسبت بالای استروئن - پروژسترون به مدت طولانی می‌باشد، با افزایش نسبت غدد به استروما مشخص می‌شود و پیش‌ساز مهمن کانسر اندومتر می‌باشدند.

**علل آن عبارتند از:**

سیکل‌های بدون تخمک‌گذاری، سندرم تخدمان پلی کیستیک، چاقی، تومورهای سلول گرانولوزا- تکای تخدمان، تجویز طولانی استروئید بدون پروژسترون.

أنواع هیپرپلازی اندومتر عبارتند از:

۱. **هیپرپلازی بدون آتیپی:** رسک اندک تبدیل به کارسینوم
۲. **هیپرپلازی آتیپیک:** علاوه بر افزایش غدد، با آتیپی سلولی همراه است (نام دیگر Endometrial intraepithelial neoplasia). بیشترین شانس تبدیل به کارسینوم اندومتر را دارد. (۵۰-۲۰%)

**آناتمیکی:** غیرفعال شدن ژن سرکوبگر تومور PTEN در درصد بالای موارد همراه با آتیپی دیده می‌شوند (مشابه کارسینوم رحم)

## تومورهای رحم

### کارسینوم اندومتر

شایعترین سرطان دستگاه تناسلی مونث در کشورهای غربی می‌باشد. شایعترین سن بروز آن ۴۰-۵۵ سالگی است و زیر ۴۰ سال نادر است. دو نوع شایع آن، اندومتروبیوت و سروزی است. **اندومتروبیوت** با افزایش استروئن و در زمینه هیپرپلازی اندومتر رخ می‌دهد در حالی که نوع سلولی در زمینه آتروفی اندومتر و در زنان مسن دیده می‌شود.

رسک فاکتورهای کارسینوم اندومتر نوع اندومتروبیوت:

۱. چاقی
۲. دیابت
۳. هیپرتانسیون
۴. ناباروری
۵. مواجهه با استروئن بدون پروژسترون

اندومتروبیوت اغلب در نتیجه‌ی نایسیریا گنوره یا کلامیدیاتراکوماتیس بوده و جزئی از PID (بیماری التهابی لگنی) است

## آدنومیوز

تعريف: وجود بافت اندومتریال در میومتر آشیانه‌هایی از استرومایا یا غدد اندومتر یا هر دو، در میومتر دیده می‌شود. میومتر نیز هیپرپلازی واکنشی نشان داده و خشیم می‌شود. آدنومیوز بافت **غیرعملکردی** اندومتر است و با خونریزی همراه نیست.

## اندومتروبیوز

تعريف: حضور بافت اندومتر (غدد و استرومایا) در محلی **فارج از اهم** است. کاشته شدن لایه **عملکردی** اندومتر در کانون‌های مختلف مثل تخدمان، بن‌بست دوگلاس، رباطهای رحمی، لوله فالوب و با شیوع کمتر حفره صفاق، درناحیه ناف، غدد لنفاوی، ریه، قلب یا استخوان رخ می‌دهد. عمولاً چند کانونی است.

در بررسی ماکروسکوپی: ضایعه به صورت ندول‌ها یا توده‌های قرمز - آبی تا زرد قهوه‌ای دیده می‌شود. در تخدمان‌ها، به صورت کیست‌های بزرگ پراز خون به نام **کیست شکلاتی** مشاهده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: تشخیص منوط به وجود هر دو یافته‌های زیر است ( **وجود هر دو الزامی است**)

۱. غدد اندومتر
۲. استرومای اندومتر

در اغلب موارد بافت اندومتر تحت خونریزی دورهای قرار گرفته (بافت عملکردی) و در اثر خونریزی‌های مکرر فیبروز و نهایتاً چسبندگی ایجاد می‌گردد.

علائم: نازابی، درد (دیس منوره، دیس بارونی، دیزوری، درد لگنی)

**نکته:** بافت اندومتروبیوز نه تنها نابجا، بلکه **غیرطبیعی** نیز است (مثل افزایش پروستاگلاندین E2 و تولید موضعی استروئن)



### تومورهای میومتر

لیومیوسارکوم	لیومیوم	منشا
سلول‌های مژانشیمی میومتر	سلول‌های عضله صاف میومتر	منشا
عدمتاً منفرد	عدمتاً متعدد، ندرتاً منفرد	تعداد
توده‌های نرم، خونریزی دهنده و نکروتیک	توده‌های با حدود مشخص خاکستری - سفید رنگ به صورت ساب موکوزا، ساب سروزه، اینترا سورال، سطح برش با نخای گردبادی	در بررسی ماکروسکوپیک
درجات مختلف تمایز در سلول‌های دوکی نکروز تومورال، آتبی سلولی، میتوуз (مهد هر سه نمای فوق الزامی است)	دستجات سلول‌های عضلانی شبیه میومتر طبیعی - وجود کانون‌های فیروز، کلسفیکاسیون، خونریزی، دزترسانس کیستیک	در بررسی میکروسکوپیک
خانم‌های یائسه	سن باروری	سن

- ✓ لیومیومها به علت سفت بودن در بالین «فیبروئید» هم گفته می‌شود
- ✓ لیومیومها با اختلالات راجعه کروموزومی در کروموزوم ۶ و ۱۲ همراهی دارند.
- ✓ استروژن و تحربیکات هورمونی (قرص OCP) در رشد لیومیوم موثرند.

### تخمدان‌ها

#### کیست فولیکولار و کیست لوتنال

بسیار شایع‌تر و فیزیولوژیک در نظر گرفته می‌شوند. منشاء آنها از فولیکول‌های بالغ پاره نشده یا فولیکول‌های پاره شده و بالا‌فصله مسدود شده می‌باشند.

کیست‌های فولیکولار عمدها از سلول‌های گرانولوزا و کیست‌های لوتنال از سلول‌های گرانولوزای لوتنیزه مفروش می‌شوند که گاه به علت فشار بالای مایع تجمع یافته آنروφی دیده می‌شود کیست‌ها اغلب کوچک (۱-۱/۵ سانتی‌متر) و متعدد بوده و درست زیر پوشش سروزی تخمدان قرار دارد.

کارسینوم سروزی اندومنتر	کارسینوم اندومنتریوئید	سن
زنان مسن ربطی به هورمون ندارد	حوالی یائسگی (+)	مرتبط با سطح بالای استروژن
آنروφی اندومنتر / همراه با پیش‌سازی به نام (SEIC) Serous endometrial intraepithelial carcinoma	هیپرلازی اندومنتر	وضعیت اندومنتر زمینه‌ای
نقص در ترمیم DNA و سرکوبگر P53 جهش زن سرکوبگر PTEN که حوادث اولیه هستند	نقایص زنتیکی	خصوصیات ماکروسکوپیک
متقاوت به جای تمایز غددی، کلافه‌ها و یاپی‌های کوچک با آتبی شدید سلولی دیده می‌شود	اگزوفیتیک یا ارتاشا	ظاهر مورفولوژیک
تمایز اندومتریال (شبیه اندومتر طبیعی) با آتبی شدید سلولی دیده می‌شود	تمایز نیافرمه است و grading نمی‌شود	Grading
بدتر (تهاجمی)	بدتر	پروگنوز
نادرتر	بالاتر	شیوع

کارسینوم اندومتریوئید در دو سندرمه سلطان فامیلیال افزایش می‌یابد.

(۱) HNPCC (کارسینوم کولون غیربولیپوز ارشی): که کارسینوم اندومتر دومین بدخیمی شایع در افراد مبتلاست. با غیرفعال شدن زن‌های ترمیم DNA ناشی از متیلاسیون ناحیه پرومتر (نایپیداری میکروسکلیت) مرتبط است.

(۲) سندرم cowden: با جهش در زن PTEN نیز کارسینوم اندومتریوئید افزایش می‌یابد.



## سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOD)

با هیپرآندوژنیسم (هیرسوتیسم)، اختلالات قاعدگی، تخمدان‌های پلی کیستیک، چاقی، عدم تخمک‌گذاری مزمن و کاهش باروری مشخص می‌شود.

در بررسی ماکروسکوپیک: تخمدان‌ها بزرگ (دو برابر اندازه طبیعی) و سفید - خاکستری رنگ بوده و سطح خارجی صاف دارد. در برش، **کیست‌های کوتیکال متعدد** با قطر  $1-5\text{ cm}$  دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: کپسول تخمدانی ضخیم و فیبروزه و در زیر آن فولیکول‌های سیستیک متعدد مفروش از سلولهای گرانولوزا و لایه تکای داخلی هیپرپلاستیک دیده می‌شود.

**نکته:** هیچ جسم زردی مشاهده نمی‌شود (عدم تخمک-گذاری)

## (A) تومورهای اپیتلیال سطحی

### (1) تومورهای سروزی:

شايعترین تومور اپیتلیال تخمدان و شایعترین بدخیمی تخمدان بوده و  $60\%$  آنها خوش‌خیم هستند.

#### دو نوع کارسینوم سروزی وجود دارد:

۱. **Low grade** که شامل ضایعات خوش‌خیم و Borderline است (با جهش KRAS مرتبط است)، به کندی و مرحله مرحله پیش می‌روند.

۲. **High grade** (مرتبط با جهش P53)، با رشد سریع و تهاجمی‌تر، از انتهای فیمیریای لوله فالوب از کارسینوم سروز داخل اپیتلیال لوله‌ای منشأ می‌گیرند (TISC).

**نکته:** حدود  $25\%$  درصد تومورهای خوش‌خیم سروز دوطرفه‌اند و در تومور بدخیم میزان دوطرفه بودن بیشتر می‌شود. (در کل میزان دوطرفه بودن در سروز بالاتر است)

تومورهای سروزی بدخیم عمدتاً به حفره صفاقی و غدد لنفاوی ناحیه‌ای گسترش می‌یابند و متاستاز خونی و دوردست شایع نیست.

**نکته:** تومورهای همراه با جهش‌های **BRCA1/2** پروگنووز بهتری دارند (نسبت به موارد فاقد اختلال ژنتیکی)

## تومورهای تخمدان

### ریسک فاکتورهای سرطان‌های تخمدان:

✓ عدم زایمان

✓ سابقه خانوادگی مثبت

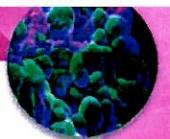
✓ خانم‌هایی که ازدواج نکرده‌اند

✓ جهش رده زیا در ژن‌های سرکوبگر خاص تومور

✓ تعداد کم زایمان

✓ جهش در ژن‌های BRCA1 (شايعتر) و BRCA2 در سرطان-های ارثی تخمدان که با سرطان پستان نیز همراهی دارند.

**نکته:** مصرف طولانی OCP شانس ابتلاء **کاهش** می‌دهد  
ضایعات خوش‌خیم معمولاً کیستیک (سیستادنوم) یا همراه با یک جزء استرومایی (سیستادنوفیبروم) می‌باشند. تومورهای بدخیم نیز ممکن است کیستیک (سیستادنوكارسینوم) یا توپر (کارسینوم) باشند. حد فاصل این دو گروه، انواع بینایینی (Borderline) قرار دارند که با توان تهاجمی پایین هستند و پروگنووز بهتری دارند.



## دستگاه تناسلی مؤنث و پستان (فصل ۵)

### مقایسه انواع تومورهای سروزی تخدمان

بدخیم	بینایی (LMP)	خوش خیم	
کیستیک- توپر، سطح ندولار و نامنظم و برآمدگی های پولپی شکل به داخل فضای کیست	حد فاصل دو گروه	عدهای کیستیک، تک حفره ای یا کمتر چند حفره ای، با سطح صاف و براق	بررسی ماقروسکوپی
مابع شفاف سروزی	مابع شفاف سروزی	مابع سروزی شفاف	محتوای ضایعه
<p>✓ آئیبی انداز در سلول های تومورال</p> <p>✓ تهاجم به استروما به صورت آشیانه ها و صفحات سلولی بدخیم</p> <p>✓ چند لایه شدن و پیچیدگی تشکیلات پایپلری</p> <p>✓ تهاجم استرومایی ندارد (برخلاف کارسینوم)</p> <p>✓ گاه کاشته شدن (implant) صفاتی دیده می شود که عدهای غیر مهاجمند.</p>	<p>✓ آئیبی مشخص در سلول های تومورال</p> <p>✓ چند لایه شدن و پیچیدگی</p> <p>✓ تهاجم استرومایی ندارد (برخلاف کارسینوم)</p> <p>✓ گاه کاشته شدن (implant)</p>	<p>✓ پوشش کیست ها که لایه ای تلیوم استوانه ای،</p> <p>✓ برخی مژکدار</p> <p>✓ کلیسیفیکاسیون هم مرکز در راس پایی (اجسام پساموما)</p>	<p>بررسی میکروسکوپی</p>

### مورفولوژی تومورهای موسینووس بدفیم: افزایش نواحی

توپر (کمتر کیستیک)، چند لایه شدن سلول های پوششی، آئیبی سیتولوژیک و تهاجم به استرومایی.

### (۳) تومور اندومتریوئید:

این تومورها در ۳۰٪ موارد دوطرفه بوده و در ۱۵-۳۰٪ نیز همزمان با آن کارسینوم اندومتریوئید یافت می شود. با اینکه مشابه تومورهای اپیتیالی تخدمان، انواع خوش خیم، بینایی (LMP) و بدخیم دارند اما معمولاً تومورهای اندومتریوئید بدفیم هستند.

**نکته:** گاهی با اندومتریوئید همراهی دارد (مهم)

در بررسی میکروسکوپیک: ساختارهای غددی مشابه اندومتر (نام اندومتریوئید) در پوشش فضاهای کیستیک دیده می شود.

**نکته:** همانند کارسینوم اندومتر، جهش در آن سرکوبگردیده می شود.

### (۲) تومورهای موسینی:

در مجموع مشابه تومورهای سروزی هستند. تفاوت ها عبارتند از:

- ✓ اپی تلیوم پوششی که حاوی سلول های **مترشمه موسین** است.
- ✓ احتمال بدخیمی کمتر است. آنها ۱۰٪ تمام سرطان های تخدمان را شامل می شوند و ۸۰٪ خوش خیم، ۱۰٪ بینایی و ۱۰٪ بدخیم هستند.

کیست های موسینی **بازگشاد و چند حفره ای** هستند محتوای موسینی (غليظ و چسبنده) دارند. تشکیلات پایپلری شیوع کمتری دارد و اجسام پساموما دیده **نمی شوند**.

چنانچه با پارگی تومورهای موسینی، رسوبات موسینی وارد صفاق شود عدهای رشد تومور در صفاق دیده نمی شود. اما کاشته شدن پایدار سلول های موسینی در صفاق و تولید فراوان موسین، **سودومیگزوھ صفاقی** نام دارد که در اکثریت موارد ناشی از متاستاز یک تومور گوارشی برویزه از آپاندیس می باشد و کمتر تخدمان ۱/۵ با احتمال بسیار کمتری دوطرفه هستند.

متاستاز تومور موسینی گوارش به تخدمان (تومور کروکنبرگ) نیز می تواند یک تومور اولیه تخدمان را تقلید کند. اما موارد متاستاز غالب دوطرفه تخدمان ها را در گیر می کند.

**نکته:** پروگنووز تومورهای موسینی بهتر از سروز است (البته عامل مهمتری است)

جهش KRAS در ۵۰٪ کارسینوم های موسینی دیده می شود.



### کنکته: کیست درموئید به علت ناشناخته سبب نازایی می‌شود.

یک عارضه پارانوپلاستیک نادر این تومور، انسفالیت لیمیک است.

- **تراتوم بدخیم نابالغ**

سن متوسط بروز ۱۸ سالگی است و هر قدر بیمار جوانتر باشد احتمال بدخیمی بیشتر است.

ضایعه عمده توبیر بوده و دارای کانون‌های نکروتیک می‌باشد.

**در بررسی میکروسکوپی:** اجزای نابالغ جنبی شامل بافت عصبی، غضروف، عضله، استخوان و ... با حدائق تمايز دیده می‌شوند.

- **تراتوم اختصاصی (Specialized teratoma)**

به دو شکل دیده می‌شود:

**Struma-ovari** ✓  
کاملاً بالغ در توده تهمدانی است. قوههای (زنگ،

یکطرفه) و توپر است که می‌تواند منجر به پرکاری تیروئید شود.

**تومور کارسینوئید:** که در موارد نادر می‌تواند منجر به سندرم کارسینوئید شود.

### (۲) دیس ژرمینوم:

در دهه ۲ و ۳ و همراه دیس زنزی گنادی رخ می‌دهد، همگی بدخیمند. معادل سینیوم بیضه است. صفحاتی از سلول‌های بزرگ روشن در استروم دارد. گاه دیواره‌های فیبروزه حاوی لنفوسيت، جدا کننده صفحات سلولی است.

### (۳) کوریوکارسینوم:

شبیه به تومور جفت است، دارای دو نوع سلول اپی‌تلیالی (سیتوتروفوبلاست و سن سیتوتروفوبلاست) است. سریعاً و به صورت گسترده به مکان‌های دوردست متاستاز می‌دهد.

### (C) تومورهای طناب جنسی

**(۱) تومورسل گرانولورا - تکا:** در هر سنی دیده می‌شوند اما پس از یائسگی شایع‌ترند. ضایعه به صورت توده خاکستری - زرد رنگ توبیر و گاه دارای فضاهای کیستیک می‌باشد.

### (۴) تومور برتر:

تومورهای یک طرفه و غیر شایع می‌باشند که با وجود انواع خوش خیم، بینایی و بدخیم، **اغلب فوش خیم** هستند.

احتمالاً از اپی‌تلیوم سطحی یا اپی‌تلیوم اوروژنیتال که در germinal ridge بدام افتاده است منشاء می‌گیرند.

**در بررسی ماکروسکوپیک:** ضایعه‌ای توبیر (solid) با قطر تا حداقل ۲۰ سانتی‌متر مفروش از کپسول صاف بوده و در سطح برش سفید - خاکستری رنگ دیده می‌شود.

### در بررسی میکروسکوپیک:

استرومای فراوان و در آن آشیانه‌های سلول‌های ترازویشنال شبیه اپی‌تلیوم ادراری دیده می‌شود. گاه فضاهای کیستیک مفروش از اپی‌تلیوم استوانه‌ای موسینی دیده می‌شود.

### (B) تومورهای ژرم سل

انواع آن شامل: دیس ژرمینوم، تراتوم، کوریوکارسینوم، امبریونال سل کارسینوم، تومور کیسه زرد بسیار مشابه همتای خود در بیضه هستند. با این وجود به برخی از تفاوت‌ها اشاره می‌شود:

#### ۱) تراتوم ها:

اجزای تشکیل دهنده آن حدائق ۲ لایه از ۳ لایه سلول زایا (germ cell) می‌باشد.

۲۰-۱۵٪ تومورهای تخدمانی را شامل می‌شوند و تمایل به بروز در دو دهه اول زندگی (کودک و جوان) دارند.

**• تراتوم کیستیک (بالغ) خوش خیم (کیست درموئید):** مشخصه آن وجود بافت‌های بالغ مشتق از هر سه لایه سلول زایا (اکتودرم، اندودرم و مژودرم) است. شایع‌ترین تومورهای تخدمانی در زنان جوان هستند. ۹۰٪ یکطرفه بوده و عمدها در سمت راست دیده می‌شوند.

ضایعه به صورت کیستی مفروش از اپیدرم و آذنکس‌ها حاوی دندان، استخوان، مو دیده می‌شود. گاه کانون‌های از تمایزهای دیگر مثل اپی‌تلیوم برونشی یا گوارشی دیده می‌شود.



### (۱) مول هیداتیفرم

توده‌ای حجمی از پرزهای کوریونی متورم و گاه کیستیک است که در ظاهر شکل شبیه انگور (grape like) دارد و دارای دو زیرگروه است: مول کامل و مول ناقص

مول ناقص	مول کامل	علت تشکیل
ناشی از لقاح یک تخمک طبیعی با دو اسپرم یا یک اسperm دیبلوئید	ناشی از لقاح یک تخمک خالی با دو اسپرم یا یک اسperm دیبلوئید	
تریبلوئید ۶۹xxx	دیبلوئید ۴۶XXو ۴۶XY	کاریوتیپ
دیده می‌شوند	دیده نمی‌شوند	جزای جنینی
دو بعضی از پرزها	در همه پرزها	تومرم هیدروریبیک بوزهای کوریونی
کانوئی	منتشر	تکثیر تروفوبلاست
وجود ندارد	اغلب وجود دارد	آنتیبی سلولی
وجود دارد	وجود ندارد	عروق در پرزها
نادر		خط ریزو
وجود ندارد	۱۰٪	کوریوکارسینوم
افراش باتفاقه	شدیداً افراش باتفاقه	خطر تهاجم (مول مهاجم)
		-HCG بافت

در بررسی **ماکروسکوپی** مول حفره رحم توسط توده‌های طریف و شکننده متشكل از ساختمان‌های کیستی شفاف با دیواره نازک (**پرزهای هیدروپیک**) متسع می‌شود.

**میکروسکوپی:**

**a. مول کامل:** تومرم هیدروریبیک تمامی پرزها، پرزها فاقد عروق، استروم ال پرز اداماتو، ست و میگزوئید، پرزها پوشیده از درجات **تلدیدتر** تکثیر تروفوبلاستی

**b. مول ناقص:** تومرم بلا فی از پرزها، تکثیر موضعی و اندی تروفوبلاست‌ها + حضور RBC های جنینی داخل عروق

در بررسی بافت‌شناسی: ترکیبی از سلول‌های گرانولوزای مکعبی و تجمعات سلول‌های تکای دوکی یا Plump (چاق) و مملو از چربی دیده می‌شود.

گاه تجمع سلولهای گرانولوزای طرحی شبیه فولیکول‌های اولیه تخدمان را یادآوری می‌کند به این خصوصیت

**اجسام call - Exner** اطلاق می‌شود.

**نکته:** ترشح مقادیر فراوان استروژن توسط اجزای گرانولوزای بیمار را مستعد ابتلا به کارسینوم پستان و اندومتر می‌کند. در ۲۵-۵۰٪ موارد جزء گرانولوزای بدخیم است.

**(۲) تکوما - فیبروما:** توده‌هایی مشکل از سلول‌های دوکی (فیبروم) و سلول‌های چاق (plump) حاوی چربی (تکا) تشکیل می‌دهد که عمدتاً از نظر هormونی غیرفعالند و تعداد کمی استروژن می‌سازند. در ۴۰٪ موارد همراهی تکوفیبروم با آسیت و هیدروتوراکس دیده می‌شود که سندرم Meigs نامیده می‌شود.

**(۳) تومور سلول سرتولی - لیدیگ:** به علت بروز صفات مردانه از بین رفتن صفات زنانه مشخص می‌شوند.

در بررسی **میکروسکوپیک**: ساختمان‌های توپولار و تراکولار (طناب) مشابه بافت بیضه و سلول‌های چاق صورتی رنگ سرتولی دیده می‌شوند.

در **موارد متاستاز به تفمدان**, شایعتر از منشأ گوارشی (کروکنبرگ), پستان یا ریه، سلول‌ها و غدد توموری آنапلاستیک در زمینه فیبروز پراکنده دیده می‌شود. ممکن است سلول‌ها موسین ترشح کرده و دارای ظاهر حلقه انگشت (signet ring) می‌باشند.

### بیماری‌های دوران بارداری

#### بیماری‌های تروفوبلاستیک دوران بارداری

به دو دسته کلی مولاو و غیرمولاو تقسیم می‌شوند. مولاو انواع کامل، ناقص و مهاجم دارد.

کوریوکارسینوم و سایر انواع کمتر شایع بدخیمی‌های مشتق از تروفوبلاست در گروه غیرمولاو قرار دارند.

وجه مشترک آنها، تولید HCG و ترشح آن در خون و ادرار است که تیتر آن بالاتر از حاملگی طبیعی است و در پایش پاسخ به درمان اهمیت دارد.



## پره اکلامپسی / اکلامپسی

فشارخون بالا همراه با پرتوئین در ادرار و ادم طی سه ماهه‌ی سوم حاملگی: پره اکلامپسی / همراه با تشنج ← اکلامپسی

در بررسی مورفوولوژی تغییرات جفتی عبارتند از:

- ✓ انفارکتوس
- ✓ خونریزی رتروپلاستال (بشت جفت)
- ✓ بلوغ زودرس در پرزهای جفتی با ایجاد ادم پرز، کاهش عروق آن و افزایش تشکیل گره‌های سنتیسیالی از سلول‌های اپتیلیال
- ✓ نکروز فیرینوئید جدار عروق همراه با کانون‌هایی از ماکروفازهای حاوی لیپید در عروق دسیدوا (آرتروز حاد)

## اختلالات پستان

### ضایعات اپی‌تیلیال خوش‌خیم

به سه گروه تقسیم می‌شوند:

**۱- بیماری غیرتکثیری:** با افزایش خطر سرطان پستان

همراهی ندارد. سه تغییر اصلی مورفوولوژیک دارد:

۱. کیست
۲. فیبروز
۳. آدنوز

شایع‌ترین ضایعه غیرتکثیری پستان کیست ساده است. (پوشیده از یک لایه سلولی اپتیلیالی داکتال که معمولاً دچار متاپلازی آپوکرین می‌شوند). پارگی کیست‌ها منجر به التهاب مزمن و فیبروز در پاسخ به بقایای آن شده که نتیجه نهایی آن ندولاریتی قابل لمس در پستان است (**تغییرات فیبروگیستیک**).

**۲- بیماری تکثیری بدون آتبیک:** که شامل هیپرپلازی اپتیلیال، آدنوز اسکلروزان، ضایعه اسکلروزان کمپلکس و پایپلوما بوده و **مفترضرا** خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد.

**۳- بیماری تکثیری با آتبیک** شامل هیپرپلازی لوپولار آتبیک (ALH) و هیپرپلازی داکتال آتبیک (ADH) است. ALH شبیه LCIS و ADH شبیه DCIS است. با افزایش خطر متوسط کانسر در هر دو پستان همراه هستند.

## (۲) مول مهاجم

مول کاملی است که به صورت موضوعی مهاجم است اما توانایی متاستاز ندارد. حتی ممکن است پرزهای هیدروپیک به ارگان‌هایی چون ریه و مغز آمبولیزه شوند.

**ضایعه به صورت تهاجم پرزهای هیدروپیک در میومتر است.** به علت عمق تهاجم، عمدتاً به طور کامل بدنیال کورتاز خارج نمی‌شوند و سطح HCG بیمار بالا باقی می‌ماند.

**در بررسی میکروسکوپیک: هیپرپلازی و آتبیک در سلول‌های سیتوتروفوبلاست و سن سیتوتروفوبلاست پوشاننده پرزها دیده می‌شود. که پرزهای کوریونی به صورت عمیقی به دیواره رحم نفوذ می‌کنند.**

## (۳) کوریوکارسینوم بارداری

منشاء آن از ابی‌تلیوم کوریونی بارداری و با شیوع کمتر سلول‌های چند ظرفیتی ژرم سل داخل گنادها یا کانون‌های دیگر می‌باشد.

کوریوکارسینوم‌ها، ۵۰٪ موارد پس از مول کامل، ۲۵٪ پس از سقط و بقیه موارد پس از یک بارداری طبیعی ایجاد می‌شوند. نوعی که بدنیال حاملگی طبیعی ایجاد می‌شود بدترین پرونگوز را دارد.

**سطح HCG-β در کوریوکارسینوم بسیار بالاتر از مول می‌باشد.** با ترشحات قهوه‌ای خونی و فقدان بزرگی قابل توجه رحم (برخلاف مول) مراجعه می‌کنند. مکانهای شایع متاستاز کوریوکارسینوم عمدتاً از راه خون، ریه (۵۰٪)، واژن، مغز، کبد و کلیه‌ها می‌باشد. تهاجم به مجرای لنفی **ناشایع** است.

در بررسی ریخت‌شناسی کوریوکارسینوم:

**ماکروسکوپی:** توده‌های رحمی نکروتیک و خونریزی

دهنه

**میکروسکوپی:** برخلاف مول، پرزهای کوریونی تشکیل نمی‌شوند (مشاهده پرزهای کوریونی برخلاف تشخیص است).

تکثیر سلول‌های **مفلوط** سایتوتروفوبلاست و سن سیتوتروفوبلاست همراه با سلول‌های آنپلاستیک در کنار فونریزی و نکروز، مشاهده می‌گردد.



## دستگاه تناسلی مؤنث و پستان (فصل ۵)

در بررسی میکروسکوپیک: اغلب خوش خیم و گاه بدخیم هستند، در کل (شد بیش از ۵۰ سلول‌های استرومایی نسبت به اپیتلیال دیده می‌شود که منجر به تشکیل ندول-هایی از سلول‌های استرومایی در حال تکثیر پوشیده از اپیتلیوم می‌گردد. در صورت افزایش شدید سلولاریتی استرومایی، فقدان جزء اپیتلیال، آنپلازی (سلول‌های بدشکل) و میتوز شدید که با افزایش سریع سایز تومور و تهاجم به بافت پستان اطراف همراه است، احتمال بدفیدمی بالا می‌رود. (فیلودس درجه بالا، نمای سارکوماتوز)

در ضایعات بدخیم، احتمال عود وجود دارد اما متاستاز کم است.

### تومورهای پستان

#### منشاء بافت همبندی (استرومایی):

۱. فیبروآدنوم
۲. تومور فیلودس

موارد فوق از منشأ استرومایی داخل لبوی پستان، با جهش ژن‌های یکسان و مرتبط با یکدیگر بوده، نمای **بای فازیک** داشته (تکثیر نئوپلاستیک فیبروبلاست‌های لوبولار همراه با تکثیر واکنشی سلول‌های اپیتلیال).

#### منشاء اپیتلیالی:

۱. فوش فیم: (اینتراداکتال پاپیلوما)

#### بدفیدمی:

- Insitu: (کارسینوم داکتال درجا، کارسینوم لوبولار درجا، پاژه پستان).  
- Invasive: کارسینوم داکتال مهاجم، کارسینوم لوبولار مهاجم، کارسینوم مدولاری، کارسینوم کلوئید (موسینوس)، کارسینوم توبولار

#### فیبرو آدنوم:

شایعترین تومور خوش خیم پستان در جنس مؤنث است و افزایش مطلق یا نسبی فعالیت استروژن در ایجاد آن دخیل است. عمدتاً در زنان جوان و در دهه سوم زندگی بارز می‌شوند. توده تومور حدود مشخص و سلولاریتی کم دارد.

در بررسی میکروسکوپیک: استرومایی فیبروبلاستی شل، دارای فضاهای شکاف مانند مفروش از اپیتلیوم مشاهده می‌شود. اپیتلیوم چند لایه بوده و غشای پایه سالم است.  
**نکته:** فیبرو آدنوم‌ها تقریباً هیچگاه بدخیم نمی‌شوند.

### تومور فیلودس: Phyllodes

به علت وجود شکاف‌ها و شیارهای برگی شکل در سطح برش، اصطلاح **فیلودس** (برگی شکل) به آنها اطلاق می‌شود.

- کارسینوم پستان:** ۹۵٪ بدخیمی‌های پستان آدنوکارسینوم هستند و بر اساس بیان گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروژسترون (PR) و گیرنده فاکتور رشد اپی درمی انسانی ۲ (HER2) به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند:
  ۱. ER مثبت (HER2 منفی): %۶۵-۵۰
  ۲. HER2 مثبت (ER مثبت یا منفی): %۲۰-۱۰
  ۳. هر سه منفی (به نام triple negative: سه گانه منفی): ER و PR و HER2 منفی: %۱۰-۲۰
- طبقه‌بندی جدید جایگزین کانسرهای پستان (با اساس ژنتیکی)**
- **لومینال A:** عمدتاً ER (+)، grade ۲ پایین‌تر، HER2 منفی، شایعترین گروه
- **لومینال B:** عمدتاً ER (+)، grade ۲ بالاتر، HER2 منفی یا مثبت، میتوز بالاتر
- **HER-2 enciched** (غنی از HER2): بیان بیش از حد (+) ER و HER2 منفی
- **Basal-like**: پروفایل بیان ژنی شبیه سلول‌های میوابی‌تیلیال بازالت، سه گانه منفرد (ER، PR و HER2 منفی) و همراه با P53 جهش
- ریسک فاکتورهای کانسر پستان:**
  ۱. سن و جنس: بعد از ۳۰ سالگی افزایش سریع کانسر پستان، ۷۵٪ زنان بالای ۵۰ سال / اقایان نادر
  ۲. سابقه‌ی فامیلی کانسر پستان: بیشترین خطر در خانم‌های با شرح حال چند فامیل درجه یک مبتلا به سلطان زودهنگام (سن پایین)
  ۳. جغرافیایی و نژاد/ قومیت: خطر بروز و مرگ و میر در آمریکا و اروپا بالاتر از آسیا و آفریقا / نژاد اروپایی بالاتر / نژاد اسپانیولی و آفریقایی آمریکایی بروز در سن پایین‌تر و مهاجم‌تر



✓ Comedo. از واژه کومدون گرفته شده چون مشابه با کومدون با فشار دادن تومور، مواد نکروتیک شبیه خمیر دندان از آن خارج می‌شوند. در این تومور، هسته‌ها high grade بوده و نکروز مركب شدید و کلسفیکاسیون (قابل تشخیص در رادیوگرافی) دیده می‌شود. رسپتور استروژن (ER) و کمتر رسپتور پروژسترون (PR) در سلول‌ها بارز می‌شود.

✓ نکته: یک سوم موارد DCIS درمان نشده به کارسینوم مهاجم در همان پستان و همان بعث تبدیل می‌شود. پروگنوز DCIS عالی است.

**بیماری پازه‌نیپل:** بدنبال گسترش DCIS به سمت مجرای لاکتیفروس و پوست نیپل ایجاد می‌شود. سلول‌های بدخیم سد اپیدرمی را در هم می‌شکنند. در بالغین به صورت ضایعه اگزوداتیو قرمز و دلمه بسته یک طرفه در سطح نوک پستان و آرئول ظاهر می‌یابد.

تقریباً همیشه یک کارسینوم مهاجم زمینه‌ای وجود دارد (برخلاف پازه وولو)، پروگنوز بسته به کارسینوم زمینه‌ای است و به واسطه بیماری پازه بدتر نخواهد شد.

## (۲) کارسینوم لوبلار درجا (LCIS)

منشاء آن مشابه DCIS از واحد لبولا در مجرای انتهایی است. برخلاف DCIS تشکیل توده نمی‌دهد و بندزت با کلسفیکاسیون همراه است. (تقریباً همیشه یافته اتفاقی است)

در بررسی میکروسکوپیک: ضایعه، ساختار لبول را تغییر نمی‌دهد و فقط موجب متسع شدن لبول درگیر می‌شود. مشابه low grade DCIS ظاهری یکنواخت دارد. سلول‌ها مونومorf با هسته‌های گرد و آرام هستند و به صورت دستجات دارای اتصال سست (Loosely Cohesive) درون لبول‌ها دیده می‌شوند. مشاهده موسین داخل سلولی و سلول‌های Signet ring نیز شایع می‌باشد.

LCIS نشانگر افزایش خطر ابتلا به سرطان در هر دو پستان است و هم پیش‌ساز مستقیم برخی سرطان‌ها.

✓ نکته: مشابه DCIS. یک سوم بیماران به کارسینوم مهاجم مبتلا می‌شوند که برخلاف DCIS، در هر دو پستان احتمال گرفتاری مشابه است.

## (ب) کارسینوم‌های تهاجمی (یا ارتراحی)

۱. کارسینوم داکتال مهاجم (invasive ductal carcinoma). شایعترین بدخیمی پستان (۷۰-۸۰٪) است. عمدتاً با همراه است، توده قابل لمس سفت و با حدود نامنظم ایجاد می‌کند.

۴. شرح حال بارداری و قاعده‌گی: سن پایین متأخر، عدم زایمان، سن بالای اوین بارداری، فقدان شیردهی، یائسگی دیرتر

۵. رادیوتراپی و مواجهه با پرتوتابی یونیزیان در سن جوانی (پستان در حال تکامل): مثلاً به دلیل بیماری هوچکین

۶. سایر عوامل: چاقی، جایگزینی هورمون بعد از یائسگی، مواجهه با استروژن بالا، مصرف الکل

## ● ژنتیک کانسر پستان:

۱. تغییر اثری (جهش دده زایا): در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 (ژن‌های سرکوبگر تومور با نقش ترمیم DNA)

○ Triple negative BRCA1 عمدتاً تومورهای با جهش HER2, PR, ER منفی هستند.

✓ افزایش خطر کانسر پستان و تخدمان در جهش BCRCA

✓ جهش PTEN در سندروم Cowden همراه با کانسر اندومنتر

✓ جهش P53 در سندروم Li-fraumeni

۲. افتلال ژنتیک سوماتیک: همان ژن‌های موارد ارثی مثل PTEN, P53, BRCA در سلطان‌های اسپورادیک درگیر هستند.

## ۳. تقویت ژن HER2

شایعترین محل کارسینوم در ربع فوقانی خارجی پستان (۵۰٪) و سپس قسمت مرکزی (۲۰٪) می‌باشد.

## ● انواع کارسینوم‌های پستان:

### (الف) کارسینوم درجا (in Situ)

منشاء هر دو کارسینوم در جای لبولا و داکتال از واحد لبولا در مجرای انتهایی است.

#### (۱) کارسینوم داکتال درجا (DCIS)

کارسینوم‌هایی که محدود به غشا پایه می‌مانند و به استرومما تهاجم نمی‌کنند و تهاجم به عروق خونی و لنفاوی دیده نمی‌شود.

در بررسی بافت‌شناسی DCIS موجب تغییر شکل

لبول درگیر می‌شود.

انواع مختلفی از تظاهرات بافت‌شناسی دیده می‌شود.

Solid (تپیر) ✓

cribriform (غربالی) ✓

Papillary ✓

Micropapillary ✓

Clinging (چسبنده) ✓

هسته سلول‌ها از آرام و یکنواخت (درجه هسته‌ای پایین) تا

پلیومورفیک (درجه هسته‌ای بالا) متغیر است.



## دستگاه تناسلی مؤنث و پستان (فصل ۵)

### نکات:

- ✓ وجود لنفوسيت با پروگنوز بهتر همراه است.
- ✓ در زنان دارای جهش BRCA1، شیوع کارسینوم مدولاری بیشتر است اما اغلب مبتلایان به این کارسینوم دارای ژن BRCA1 نمی‌باشند.
- ✓ در این بیماران رسپتورهای هورمونی منفی بوده و HER2/NEU بارز نمی‌شود. (سه گانه منفی)

### ۵. کارسینوم کولوئید (موسینوس)

توده‌هایی با حدود مشخص و قابل اشتباہ با فیبروآدنوم ایجاد می‌کنند.

تومورها به علت محتوای موسینی نرم و ژلاتینی هستند و در بررسی میکروسکوپی میزان زیادی موسین خارج سلولی دیده می‌شود.

اغلب رسپتورهای هورمونی مثبت بوده و بندرت HER2/NEU بارز می‌شود.

### ۶. توبولار کارسینوما

تقریباً همیشه در ماموگرافی به صورت توده کوچک و نامنظم دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: از توبول‌های کاملاً تمایز یافته با اپیتلیوم تک لایه با هسته‌های low grade low شکل شده است.

متاستاز لنفاوی نادر و پروگنوز عالی است. تقریباً در همه آنها گیرنده‌های هورمونی مثبت بوده و بسیار بندرت HER2/NEU بارز نمی‌شود.

### درجه بندی (grading) تومورهای پستان:

- ✓ بر اساس ۱. پلثومورفیسم هسته‌ای (تفییر شکل و سایز هسته سلول‌ها)، ۲. تشکیل توبول و ۳. میزان تکثیر (میتوز) تقسیم بندی به موارد ۱ grade (درجه پایین) با تشکیل توبول بالا و سلول‌های یکنواخت‌تر و میتوز کمتر تا ۳ grade (درجه بالا) با تشکیلات توبولی کمتر و عمدتاً به صورت توپر یا تک سلول و با پلثومورفیسم و تکثیر بالاتر.

در بررسی میکروسکوپیک: درجات مختلف تمایز از توبول خوب تشکیل شده تا صفحات سلولی آنالپاستیک همراه با درجات مختلف آتبیی سلولی و میتوز دیده شوند که در استرومایی دسموپلاستیک (بافت فیبروز شدید) واقع شده‌اند. دو سوم بیماران PR+، ER+ هستند و یک سوم نیز HER2/NEU را بارز می‌کنند.

### ۲. کارسینوم لبولار مهاجم

اگرچه اغلب به صورت توده قابل لمس یا دانسیته‌های ماموگرافی ظاهر می‌شوند، اما تعدادی از نظر بالینی پنهان بوده و تشخیص آنها در ماموگرافی مشکل است. عموماً چند کانونی هستند.

در بررسی میکروسکوپیک: خصوصیات سلولی مشابه LCIS است. اما تهاجم به استرومما نیز وجوددارد و سلول‌ها به صورت تک تک یا به صورت زنجیره‌هایی در استرومدا دیده می‌شوند که «single file» نامیده می‌شود. دو سوم موارد همراه با LCIS می‌باشند.

کارسینوم لبولار در ۲۰-۴۰٪ موارد، ضایعات متعدد یا دوطرفه می‌باشد. متاستاز به شکل منحصر به فردی به مایع مغزی نخاعی، تخدمان، رحم، مغز استخوان، دستگاه گوارش و سطوح سروزی می‌باشد. **نکته مهم:** در ۱۰۰٪ موارد دارای رسپتورهای هورمونی هستند و HER2/NEV یا بارز نمی‌شود یا بسیار بندرت بارز می‌شود.

### ۳. کارسینوم التهابی (inflammatory):

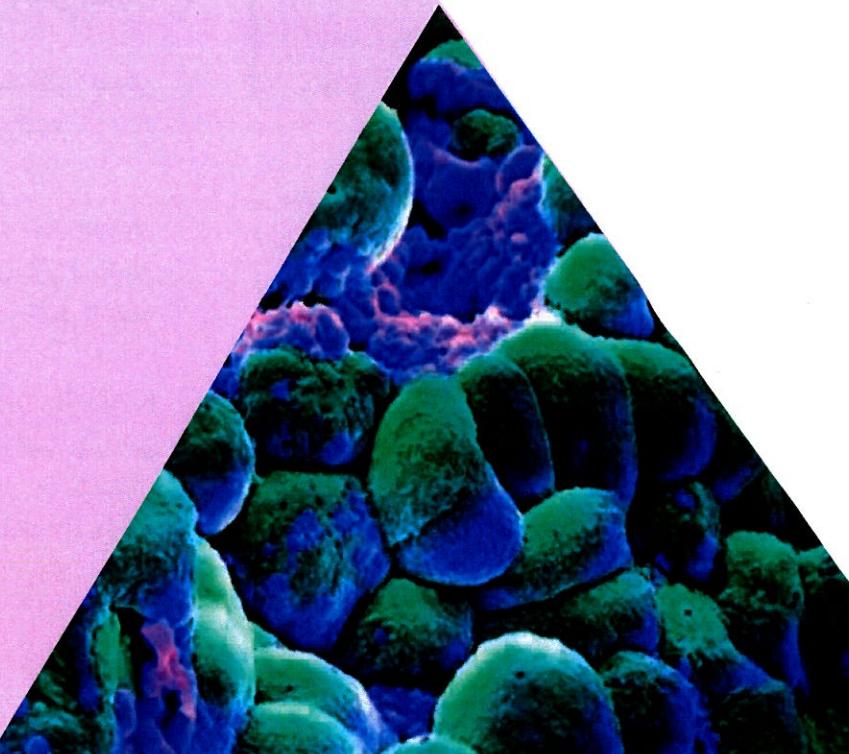
اسم کارسینوم به دلیل تظاهر بالینی است (تعريف کارسینوم یک واژه بالینی است). سرطان زمینه‌ای مهاجم منتشر که موجب انسداد فضاهای لنفاوی درم پوست گشته و پستان متورم، قرمز رنگ و اغلب بدون توده قابل لمس ایجاد می‌کند (التهاب واقعی وجود ندارد) کانسر زمینه‌ای مهاجم عموماً کم تمایز یافته و اغلب حین تشخیص متاستاتیک هستند.

**۴. کارسینوم مدولاری**  
ضایعه به علت داشتن محدود مشخصه با فیبروآدنوم اشتباہ می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: صفحات سلول‌های آنالپاستیک بزرگ همراه با ارتشایح شدید لنفوپلاسماسیتی دیده می‌شود.

# دستگاه عضلانی - اسکلتی

## فصل ششم



# دستگاه عضلانی- اسکلتی

نام دیگر آن، بیماری استخوان مزمنی است زیرا استخوان مانند سنگ بسیار متراکم است اما مانند یک ساقه خشک سست بوده و دچار شکستگی متعدد می‌شود بعلاوه اختلال اعصاب جمجمه‌ای به علت فشار استخوان‌های مجاور، عفونت‌های راجعه، به علت پان سیتوپنی ناشی از کاهش فضای مغز استخوان و هپاتوسیلنومگالی، به علت خونسازی خارج مغز استخوان رخ می‌دهد.

استخوان‌های مبتلا فاقد کانال مدولاری بوده و انتهای استخوان دراز حالت جبابی شکل (تغییر شکل فلاسک ارن مایر) می‌باشد.

## اختلالات متابولیسمی اکتسابی استخوان

### (۱) استئوپروز و استئوپنی

علل استئوپروز: افزایش سن، کاهش فعالیت بدنی، کمبود کلسیم، کمبود استروژن و ژنتیک استئوپنی: کاهش توده استخوانی استئوپروز: به استئوپنی گفته می‌شود که به اندازه‌ای شدید است که خطر شکستگی استخوان را مخصوصاً افزایش می‌دهد شایع‌ترین شکل استئوپروز، پیری و بعد از یائسگی می‌باشد (senile, post menopausal)

مهمترین مشخصه بافت‌شناسی استئوپروز، طبیعی بودن بافت استخوانی و کاهش میزان آن است. در استئوپروز بعد از یائسگی افزایش فعالیت استئوکلاستها دیده می‌شود.

### (۲) بیماری پازه

با حملات مکرر فعالیت استئوکلاستها و سپس استئوبلاستها همراه است که نتیجه خالص آن افزایش توده استخوانی است اما فاقد نظم و قدرت کافی می‌باشد. احتمالاً در پاتوژن آن پارامیکسوسوپریوس‌ها دخیلند. براساس وسعت درگیری بیماری پازه به دو گروه تقسیم می‌شود:

تک استخوانی (monoostotic): در ۱۵٪ موارد. چند استخوانی (polyostotic): با درگیری لگن، مهره، جمجمه در ۸۵٪ موارد. در کل اسکلت محوری و پروگزیمال ران در اغلب موارد درگیر است.

## بیماری‌های مادرزادی و ارثی استخوان

انواع مختلفی دارند که به برخی از آنها اشاره می‌شود:

(۱) **Dysostoses (دیس استوز):** ناهنجاری‌های مادرزادی ناشی از اختلالات موضعی در مهاجرت و تراکم کانون‌های مژانشیمی و تشکیل پیش‌ساز غضروفی هستند. مثل آپلازی، انگشت متعدد، سین داکتیلی، کرانیوپیسوستوز

(۲) **Dysplasia:** بهم ریختگی کامل استخوان یا غضروف (رشد غیرطبیعی)

• **Osteogenesis Imperfecta یا بیماری استخوان‌های شکننده (brittle bone disease):** گروهی از اختلالات ارثی اتوزوم غالب هستند که با ساخت غیرطبیعی کلارن تیپ I مشخص می‌شوند.

علائم بیماری به صورت استخوان‌های بسیار کوتاه با شکنندگی بیش از حد و صلبیه آبی (نگ) (Blue Sclera) است. فقدان شنوایی و دندانهای کوچک بدشکل ناشی از کمبود دنتین (Dentin) می‌باشند.

**تیپ II استئوپزایمپ (Frickta (شدید)، به علت شکستگی‌های متعدد داخل رحمی سبب مرگ قبل یا بعد زایمان می‌شود.**

• **آکنдрوپلازی:** اختلال اتوزوم غالب و ناشی از جهش نقطه‌ای در گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۳ (FGFR3) است که موجب کندی رشد غضروف می‌گردد. شایع‌ترین دیس‌پلازی اسکلتی و عامل اصلی کوتولگی است.

آکندروپلازی همه استخوان‌هایی را که از استخوانسازی داخل غضروفی شکل می‌گیرند تحت تاثیر قرار می‌دهد.

مشخصترین تغییرات شامل کوتاهی پروگزیمال اندام‌ها، طول طبیعی تنہ، سربزرگ و پیشانی بر جسته و فرورفتگی ریشه بینی است. تغییری در طول عمر، هوش یا تولید مثل وجود ندارد.

• **استئوپتروزیس (Osteopetrosis):** با کاهش جذب استخوان واپسیه به استئوکلاست مشخص می‌شوند. بنابراین بازسازی استخوان (remodeling) به دلیل اختلال در تشکیل یا عملکرد استئوکلاست ناقص خواهد بود.

نوعی از استئوپتروز به دلیل جهش آنزیم کربنیک آنهیدراز II (CA2) یا جهش ژن TC1RG1 (جزئی از ATPase) همراه است. زیرا این آنزیم‌ها برای ترشح یون هیدروژن و اسیدی کردن محل جذب استخوان ضروری است. در کل اسکلرroz منتشر و قرینه در اسکلت استخوانی وجود دارد.



• در هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه به ناسایی کلیه، عوامل

زیر در ایجاد علائم استخوانی دخیلند:

- ✓ مهار فعالیت  $\alpha_1$  هیدروکسیلاز کلیوی و اختلال در ساخت ویتامین D فعال
- ✓ اسیدوز متابولیک
- ✓ رسوب آلمینیوم در استخوانها (در بیماران دیالیزی)
- ✓ هایپرفسفاتمی

جذب استخوانها بخصوص در ناحیه ساب پریوسنال مشخصتر بوده و تغییرات رادیولوژیک به بهترین شکل در بند دوم انگشتان دوم و سوم در نمای رادیال دیده می‌شود.

۳ نوع اختلال اسکلتی در هایپرپارای درمان نشده:

- (۱) استئوپروز: به صورت منتشر ولی در بند انگشتان، مهره و پروگریمال ران شدیدتر است. استئوکلاستها به داخل ترباکولهای استخوانی تونل زده و ترباکولها را از مرکز جدا نموده (نمای (یل آهن -tram tract) که به عنوان استئیت دیسکان (dissecting osteitis) نامیده می‌شود. همچنین فضای مغز استخوان توسط بافت فیبروز عروقی جایگزین می‌شود

- (۲) سپس شکنندگی‌های ریز و خونریزی ثانویه و بافت ترمیمی همبندی ایجاد شده و تجمع عروق فراوان، خونریزی، هموسیدرین و ماکروفازها به صورت توده‌ای از بافت واکنشی،

تومور قهقهه‌ای گفته می‌شود.

- (۳) ضایعات در ادامه دچار تغییر سیستیک شده که شاه علامت هایپرپاراتیروئیدی به صورت ترکیب فیبروز پاراترباکولار و تومور قهقهه‌ای سیستیک generalized Osteitis fibrosa cystica می‌شود.

**نکات:**

- بازگشت سطح PTH به میزان طبیعی می‌تواند موجب برگشت کامل تغییرات استخوانی شود.
- اختلالات اسکلتی در نوع هایپرپارای ثانویه خفیف‌تر از اولیه است.

همچنین شکستگی‌های گچی (chalk stik fracture)، عارضه شایع در استخوان‌های دراز اندام تحتانی، رخ می‌دهد.

**نکته:** در بیماران مبتلا افزایش آکالان فسفات‌ازسرم و هیدروکسی پرولین ادرار، نشانه over turn سریع استخوان است. سطح کلسیم و فسفر نیز طبیعی است.

بیماری پاژه ۳ مرحله متوالی دارد:

۱. اولیه استئویتیک
۲. مرحله mixed استئوکلاستیک- استئوکلاستیک
۳. مرحله استئواسکلروتیک

در بررسی مورفولوژی بیماری پاژه:

- در مرحله‌ی لیتیک اولیه تعداد فراوان استئوکلاستیک‌های بزرگ و لاکونهای جذب استخوان دیده می‌شود که استئوکلاست‌ها، ۱۰ عدد یا بیشتر هسته دارند.

- در مرحله‌ی مختلط (Mixed): استئوکلاست‌ها وجود دارند، اما اکثر سطح استخوان توسط استئوبلاست‌های برجسته پوشیده شده است.

- در فاز اسکلروتیک: شاه علامت بیماری پاژه الگوی موzaïek استخوانهای لاملاست است که شبیه jigsaw puzzle بوده و توسط خطوط سیمانی واضح (Cement lines) غیرطبیعی ایجاد می‌گردد.

**نکته:** بیماری پاژه با افزایش خطر وقوع استئوساکوم همراهی دارد. (به ویژه پاژه شدید چند استخوانی)

### ۳ هایپرپاراتیروئیدیسم

با افزایش هورمون پاراتیروئید PTH مشخص می‌شود، عملکرد PTH عبارتست از:

- ✓ افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها (به دلیل اثر غیرمستقیم PTH به صورت افزایش بیان RANKL روی استئوبلاست‌ها)
- ✓ افزایش بازجذب کلسیم به وسیله توبولهای کلیوی
- ✓ افزایش تولید ویتامین D (1,25(OH)<sub>2</sub>) به وسیله کلیه.
- ✓ افزایش دفع ادراری فسفات‌ها

**نکته:** هالمارک هایپرپاراتیروئیدیسم اولیه یا ثانویه، فعالیت افزایش یافته استئوکلاست‌ها و جذب استخوانی و استئوپنی می‌باشد.



ماکروسکوپی به صورت توده گرد تا بیضی با حدود مشخص به رنگ برزنه حاوی بافت‌های هموراژیک و شبیه شن‌های تیره دیده می‌شود.

در بررسی **میکروسکوپیک**، در مرکز، ترابکولاهاي استخوان (woven) نامنظم در جهات مختلف، مفروش از استئوبلاست‌ها دیده می‌شود. در استرومای احاطه کننده مویرگ متسع و محنتن دیده می‌شود. در استئوئید استوما مقدار زیادی استخوان واکنشی در محیط دیده می‌شود.

### استئوسارکوم

تومورهای مزانشیمی بدخیم مولد استخوان و شایعترین بدخیمی **اولیه** استخوان هستند. (شایع‌ترین تومور بدخیم استخوان متاستاز است) **ریسک فاکتورهای استئوسارکوم ثانویه** (عمدتاً در افراد مسن):

۱. بیماری پاژه (بخصوص پلی استوتیک)
۲. پرتوتابی
۳. انفارکتوس استخوان (بندرت)

۷۵٪ استئوسارکومها در سن زیر ۲۰ سال رخ می‌دهد میزان نکروز ناشی از شیمی درمانی در محل برداشت تومور: فاکتور مهم پروگنوتیک

در رادیوگرافی توده تخریب کننده بزرگ استخوانی با نواحی لبیک و اسکلروتیک و حاشیه‌های نامنظم ارتشاگی با عبور از کورتکس استخوان مشاهده می‌گردد. واکنش پریوستال به صورت ناحیه‌ای مثلثی شکل بین کورتکس و پریوست بلند شده دیده می‌شود که به آن **مثلث کادمن (Codman triangle)** گفته می‌شود که مشخصه استئوسارکوم است اما اختصاصی استئوسارکوم نیست.

- شایعترین محل درگیری: متابیز دیستال فمور و پروگزیمال تیبیا
- ۷۵٪ موارد در اثر اختلال ژنتیکی اکتسابی شامل جهش در ژن‌های انکوژن و سرکوبگر تومور مثل: TP53, RB, CDKN2A, Li-fraumeni سندروم P16-P14, CDK4, MPM2 (CDKN2A)

### استئومیلیت

التهاب عفونی استخوان و فضای مغز استخوان می‌باشد. شایع‌ترین عامل استافیلوکوک اورئوس و شایع‌ترین راه ورود هماتوژن است.

در بررسی **مورفولوژی**، تغییرات به مرحله بیماری (حاد، تحت حاد، مزمن) و محل عفونت بستگی دارد. در مرحله حاد، واکنش التهابی حاد و نکروز زودرس استخوان دیده می‌شود. بافت نکروتیک مذبور **Sequestrum** نامیده می‌شود.

پس از گذشت اولین هفت‌های تحریک جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها، رشد بافت فیبروز و تشکیل استخوان **involutum** یا **Lamellar Woven** نامیده می‌شود، رخ می‌دهد.

### تومورهای استخوان

توجه به گروه سنی خاص و مکان‌های درگیر: استئوسارکوم در نوجوانی و استخوان زانو شایع‌تر است اما کندروسارکوم در افراد مسن و لگن و پروگزیمال اندام رخ می‌دهد. ضایعات خوش خیم بسیار شایع‌تر از بدخیم بوده و بیشترین شیوع آن سه دهه اول زندگی است.

### تومورهای تشکیل دهنده استخوان (Bone-forming)

**استئوئیداستئوما و استئوبلاستوما (مورفولوژی)**  
مشابه اما بالین و رادیوگرافی متفاوت:

استئوئیداستئوما در ۵۰٪ موارد فمور یا تیبیا درگیر می‌شود. در رادیوگرافی یک حاشیه ضخیم اسکلروتیک در لبه استخوان ناشی از (واکنش پریوستال) دیده می‌شود. کمتر از 2cm (کوچک) و در مردان جوان رخ می‌دهد.

درد شدید شبانه به آسپرین و NSAID پاسخ می‌دهد. درمان آن رادیوتراپی است.

**استئوبلاستوما** عمدتاً خلف مهره را درگیر کرده، قطر بزرگ‌تر از 2cm داشته، و واکنش استخوانی ایجاد نمی‌کند. به آسپرین پاسخ نداده و درمان آن جراحی است.



پا مشتق می‌شوند و مشخصاً منفرد هستند. آنها ضایعاتی در دنده هستند و گاه منجر به شکستگی پاتولوژیک می‌شوند.

**کندروم‌های متعدد در بیماری اولیر (Ollier disease)** سندروم مافوچی (Maffucci syndrome) دیده می‌شوند. این سندرم با افزایش خطر سایر بدخیمی‌ها مثل کارسینوم تخمدان و گلیوم مغز همراه است.

در بررسی رادیولوژی، ندولهای غیرمینرالیزه غضروف، به صورت ناحیه شفاف با حدود مشخص دیده می‌شود که توسط حاشیه باریکی از استخوان متراکم و کورتکس سالم احاطه شده‌اند. (ORing sign).

**نکته:** کندروم‌های منفرد بندرت تغییر شکل بدخیمی می‌یابند اما انکندروماتوزها با بدخیمی مرتبط هستند.

**پاتوزنر کندروما:** چهش در زن‌های IDH1 و IDH2 (در نوع متعدد ارثی و سوماتیک هر دو)

**بافت شناسی:** کوچکتر از 3 cm، به رنگ آبی خاکستری و شفاف و براق هستند. در میکروسکوپی ندولهای غضروف هیالن حاوی کندروسیت‌های خوش‌خیم دیده می‌شود و حدود واضحی دارند. قسمت محیطی دچار اسیفیکاسیون ان کوندرال و کلسفیکاسیون می‌شود.

### ◆ کندروسارکوم

عمده‌تا بیماران ۴۰-۶۰ ساله بوده و مردان بیشتر گرفتار می‌شوند. کندروسارکوم **اسکلت مهواری** شامل استخوان‌های شانه، لگن و دندنه‌ها را گرفتار می‌کند و به صورت توده در دنده و بزرگ شونده ظاهر می‌شود. که با تخریب کورتکس و درگیری بافت نرم همراه است. در تصویربرداری، غضروف کلسفیکه به صورت کانون‌های با دانسیته کرک مانند دیده می‌شوند.

از نظر بافت شناسی، غضروف به حفره مغز استخوان نفوذ کرده و ترابکول‌های استخوانی را احاطه می‌کند. از نظر سلولاریتی، اتبیی سلولی و میتوز به ۱ تا ۲ grade (کم تا زیاد) تقسیم می‌شوند.

**ماکروسکوپی:** تومورهای بزرگ، غضروفی، سفید خاکستری، براق شفاف با نقاط کلسفیکه تکه تکه همراه با نکروز مرکزی و مناطق ژلاتینی (میگزوئید) می‌باشند که به عضلات و چربی گسترش می‌یابد.

**بافت شناسی استئوسارکوم:** تومورهای بزرگ با تغییر سیستیک و خونریزی می‌باشند.

**تشکیل ماتریکس استئوئیدی یا استفوان معدنی** شده توسط سلول‌های بدخیم توموری برای استئوسارکوم تشخیصی است.

استخوان نوبلاستیک ساختار طرفی و غربالی شکل یا صفحات پهن و یا ترابکول‌های بدوى تشکیل می‌دهد. سلول‌های نوبلاستیک پلئورمورفیک با هسته‌های بزرگ پررنگ بوده. همراهی سلول‌های زانت بیزار، نکروز، تهاجم عروقی و میتوز فراوان شایع است.

### تومورهای سازنده غضروف

(Cartilage-forming)

#### ◆ استئوکندروما (اگزوستوز)

تومور خوش‌خیم کلاهک غضروفی که توسط ساقه‌ی استخوانی به اسکلت زیرین متصل می‌شود. ۵٪ منفرد هستند. تومور دارای رشد آهسته بوده و از متابفیز مجاور صفحه رشد استخوان‌های دراز توبولا، بخصوص اطراف زانو منشاء گرفته است. استئوکندروم‌های متعدد در غالب سندرم اگزوستوز‌های متعدد ارثی در کودکان و در اثر چهش زن‌های EXT1 یا EXT2 رخ می‌دهد. تبدیل به کندروسارکوم به ویژه در موارد متعدد ارثی وجود دارد. در بررسی ماقروسکوپیک: بیرون زدگی استخوانی با کلاهک غضروفی دیده می‌شود.

در بررسی ماقروسکوپیک، کلاهک غضروفی مشکل از غضروف هیالن بالغ شبیه صفحه رشد دیس ارگانیزه که تحت اسیفیکاسیون انکندرال قرار گرفته دیده می‌شود و توسط پریکندریوم پوشیده شده است. بخش داخلی سر و ساقه‌ی استخوانی استئوکندروم از استخوان تازه تشکیل شده است که به استخوان اصلی متصل است و کورتکس و مدولای آن در امتداد استخوان اصلی قرار می‌گیرد.

#### ◆ کندروما

ضایعات خوش‌خیم، مشتق از غضروف هیالن بالغ هستند. چنانچه از مدولای مشتق شوند به آنها انکندروم و در صورتی که از سطح استخوان منشاء گیرند، کندروم جنب کورتکس (juxta cortical) نامیده می‌شوند.

انکندروم‌ها در سنین ۲۰-۵۰ سالگی از متابفیز استخوان‌های دست ۹



در بررسی میکروسکوپیک، تراپکولاهای منحنی شکل و درهم از استخوان نابالغ woven با نمایی شبیه هروفچینی (chines characters)، بدون حاشیه استیوپلاستی دیده می‌شود که در استرومای فیبروبلاستی با سلولاریته متوسط واقع شده‌اند. نواحی سیستیک، خونریزی و ماکروفاژهای کف‌آسود شایع هستند.

### سارکوم یوئینگ

محدود ۹۵٪ بیماران با سارکوم یوئینگ (22؛ 11) (فیوژن اثنا های EWSR1، FLI1) یا (22؛ 21) را نشان می‌دهند. سارکوم یوئینگ به صورت توده دردنگ حساس، گرم، متورم و بزرگ در استخوانهای توبولار بلند مثل ران و استخوان‌های پهن لگن تظاهر می‌یابد. گاه علائم سیستمیک مثل تب، ESR بالا، کم‌خونی و لکوسیتوز وجود دارد که عفونت را تقلید می‌کند.

در بررسی رادیولوژیک، توده‌های لیتیک تخریب کننده با حاشیه‌های ارتشاجی در دیافیز استخوان‌ها دیده می‌شود که عمدتاً توده بافت نرم نیز ایجاد می‌کنند. نمای پوسته پیازی (Onion skin) به دلیل واکنش پریوستی به صورت لایه‌های استخوان واکنشی مشهود است.

در بررسی ماکروسکوپیک، توده اینترامدولاری برزنه با کانون‌های نکروز و خونریزی دیده می‌شود. که به کورتکس، پریوست و بافت نرم تهاجم می‌نمایند.

در بررسی میکروسکوپیک، صفحات سلول‌های یک

شکل گرد کوچک (Small round blue cell) که کمی بزرگتر از لنفوцит هستند، دیده می‌شود. سلول‌ها دارای سیتوپلاسم اندک و روشن حاوی گلیکوژن (PAS مثبت) هستند. تجمع سلول‌های استخوان دور فضای فیبریلاری مرکزی، (روزت هومرایت Homer Wright) را ایجاد می‌کند که نشانه تمایز عصبی است.

سلول‌های استخوان دور غضروف یا استخوان تولید نمی‌کنند.

سارکوم یوئینگ تومور بدخیم مهاجم از سلول‌های گرد اولیه با درجاتی از تمایز نورواکتودرمی می‌باشد (PNET) سن شایع زیر ۲۰ سال است (کودکان) و ۲۰٪ در خارج استخوان رخ می‌دهد.

### سایر تومورها

#### • فیبروم غیراستخوانی (Non-ossifying fibroma)

یا Metaphysial Fibrous Defect

تکثیر مزانشیمی خوش‌خیم و واکنشی بوده که در کودکان و نوجوانان شایع است.

محل شایع: متابفیز دیستال فمور و پروگریمال تibia (زان) رادیوگرافی تیپیک است: ضایعه خارج از مرکز، شفاف بیضی با حدود مشخص، موادی با کورتکس استخوان.

در بررسی میکروسکوپیک، تومور پرسلول متشکل از فیبروبلاست خوش‌خیم و ماکروفاژ فعال شامل انواع با سیتوپلاسم کف‌آسود و رانت چندهسته‌ای دیده می‌شود. فیبروبلاست‌ها نمای کلاسیک گردابی (Storiform) یا چرخ دندانی (pinwheel) را نشان می‌دهند و از نظر سیتوولوژی خوش‌خیم و آرام هستند. رسوب هموسیدرین شایع است.

#### • دیسپلازی فیبرو (Fibrous dysplasia)

تومورهای خوش‌خیم است که به علت توقف موضعی تکامل تشکیل می‌شود و همه اجزای یک استخوان طبیعی در آن دیده می‌شود.

F.D شامل سه الگوی بالینی است:

(۱) تک استخوانی: اغلب بدون علامت‌دلی گاهی به علت شکستگی یا تغییر شکل موضعی استخوان شناسایی می‌شوند. (۲) گرافی نمای مشخصه شیشه مات (ground glass) با محدود مشخص دیده می‌شود.

(۳) چنداستخوانی، بدون اختلال عملکرد اندوکرین: تا بزرگسالی پیشرفت می‌کنند.

(۴) بیماری چنداستخوانی همراه با ناهنجاری اندوکرین (McCune Albright syndrome): با ضایعات اسکلتی، پوستی (پیگماناتاسیون شیرقهوهای پوست) و غددی همراه است (خصوصاً بلوغ زودرس و هایپرپاراتیروئیدی)

سندرم Mazabroud: FD همراه با میگزوم بافت نرم در بررسی ماکروسکوپیک، دیسپلازی فیبرو با توده‌های اینترامدولاری با حدود واضح مشخص می‌شود.

پاتوژن: در تمام انواع بالینی جهش کسب عملکرد در زن GNAS1 دیده می‌شود.



## • تومورهای متاستاتیک استخوان:

- شایعترین تومورهای استخوانی هستند (شایعتر از تومورهای اولیه)
- مسیرهای انتشار: ۱- مستقیم ۲- لنفاویک یا خونی ۳- داخل ستون مهره از طریق شبکه‌ی وریدی Batson
- منشأ: ۱. شایعترین در بزرگسالان: پروستات، پستان، کلیه، ریه ۲. در کودکان: نوروبلاستوم، ویلمز، رابdomiosarکوم
- متاستازهای استخوان واضحاً چند کانوئی بوده و در گیری ستون مهره شایع است. نمای رادیوگرافی فقط لیتیک، فقط بلاستیک یا میکس می‌باشد.

## بیماری‌های مفاصل

### استئوآرتربیت (بیماری دُنرا تیو مفصل)

سابع ترین بیماری مفصل است.

در بررسی مورفولوژیک، تغییرات ذیل دیده می‌شود:

۱. بزرگ، تکثیر و بی نظمی گندرهای استئوکلاستیک سطحی (زودرس ترین واقعه)
۲. ترق فودگی افقی و عمودی ماتریکس
۳. فوردهی کامل غضروف مفصلی و پدیدار شدن استഫوان زیرین به صورت صاف و براق که نمایی شبیه عاج دارد (bone eburnation)
۴. استഫوان اسفنجی زیرین اسکلروتیک و ضفیمه می‌شود
۵. شکستگی‌های کوهکی به صورت اجسام شل (loose bodies) یا موش مفصلي (joint mice) در فضای مفصلي دیده می‌شوند.
۶. نشت مایع سینوویال از فواصل شکستگی‌ها سبب تشکیل subchondral cyst می‌شود.
۷. استئوفیت‌های قارچی شکل (بیرون زدگی‌های استخوانی در حاشیه‌ی مفصل پوشیده از بافت غضروفی و فیبروزه)

## تومور سلول ژانت

عمدتاً در سنین ۲۰-۴۰ سالگی دیده می‌شوند. (قریباً فقط بزرگسالان) اغلب اطراف ژانت (دیستال استخوان ران و پروگریمال تibia) و دور از آرنج (پروگریمال بازو و دیستال رادیوس) گرفتار شده و علائمی شبیه آرتربیت ایجاد می‌کنند.

در بررسی رادیولوژیک، توده منفرد بزرگ لیتیک و خارج از مرکز (eccentric) در اپیفیز استخوان‌ها دیده می‌شود که گاه با تخریب کورتکس، توده بافت نرم دیده می‌شود.

در بررسی ماکروسکوپیک، تومورها بزرگ، قرمز- قهوه‌ای هستند که معمولاً دچار دزنسیون سیستیک می‌شوند.

**نکته:** سلول‌های نئوپلاستیک اصلی پیش‌سازهای استئوپلاستیک (تک هسته‌ای) هستند که تعداد کمی از سلول‌ها را تشکیل داده و سطح بالای RANKL را بیان می‌کنند و به موجب آن تکثیر بیش از حد استئوکلاست‌ها (بزرگ چند هسته‌ای) رخ می‌دهد.

در بررسی میکروسکوپیک: صفحات سلولی بیضی شکل یکنواخت و تک هسته‌ای با میتوز بالا دیده می‌شود که در بین آن‌ها سلول‌های giant شبه استئوکلاست با حدود ۱۰۰ هسته یا بیشتر پراکنده‌اند.

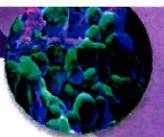
استئوپلاستیک در متافیز، تومور سلول ژانت در اپیفیز و سارکوم یوئینگ در دیافیز شایع‌تر هستند.

## • کیست آنوریسمی استخوان (ABC):

تومور خوش‌خیم استخوان که با تشکیل فضاهای کیستیک پر از خون و چند حفره‌ای مشخص می‌شود.

در دو دهه اول عمر و در متافیز استخوان‌های بلند و فلف مسمومه‌ها شایع است.

مورفولوژی: در ماکروسکوپی فضاهای متعدد کیستیک پر از خون جدا شده توسط دیواره‌های نازک سفید برنژه دیده می‌شود. در میکروسکوپی کیست‌های پر از خون که توسط اندوتلیوم پوشیده نشده‌اند دیده می‌شود که بوسیله‌ی دیواره‌هایی متشکل از فیبروبلاست‌های یک شکل، سلول‌های ژانت چند هسته‌ای شبه استئوکلاست و استخوان واکنشی از یکدیگر جدا می‌شوند.



## آرتربیت روماتوئید

یافته‌های بافت شناسی RA عبارت است از:

- ۱- هیپرپلازی سلول‌های سینوویال
- ۲- ارتشاح التهابی متراکم از سلول  $CD4^+ T$  و سلول‌های B، پلاسماسل، ماکروفازها و سلول‌های دندریتیک
- ۳- افزایش عروق به دنبال آنزیوژن
- ۴- وجود نوتروفیل‌ها و تجمعات فیبرین ارگانیزه بر روی سینوویوم
- ۵- فعالیت استئوکلاست‌ها باعث تفوذ سینوویوم به استخوان و ایجاد کیست‌های زیر غضروفی شده به آن پانوس گفته می‌شود. در موارد شدید پانوس تبدیل به بافت فیبروزه می‌شود.
- ۶- ندول‌های روماتوئید که از نظر بافت شناسی شبیه گرانولوم‌های نکروزان هستند. (در بافت زیرجلدی ساعد، آرنج و پشت سر شایعتر)

پانوس: توده‌ای از بافت سینوویوم ادماتو + سلول‌های التهابی + بافت گرانولاسیون + فیبروبلاست‌ها با رشد روی غضروف مفصلي می‌باشد.

## نقرس کاذب / کندروکلسينوز / بیماری کلسیم پیروفسفات (CPPD)

به علت رسوب کریستال‌های کلسیم پیروفسفات در مفصل ایجاد می‌شود.

در پاتوژن این بیماری احتمالاً آنزیم‌های دخیل در تولید یا تخریب پیروفسفات درگیر می‌شوند که بدنبال آن تجمع و کریستالیزاسیون با کلسیم رخ می‌دهد.

در بررسی بافت شناسی مراحلی مشابه نقرس مشاهده می‌شود. در رنگ‌آمیزی معمولی به صورت توده‌های بیضی شکل آبی - بنفش می‌باشند.

کریستال‌ها منجر به رسوبات سفیدرنگ گچی شکل شکننده می‌شوند. کریستال‌های منفرد لوزی شکل بوده و انکسار ماضعف مثبت دارند و التهاب خفیف‌تر از نقرس است.

## تومورهای مفصلي و ضایعات شبه توموری

### گانگلیون

کیست کوچک در نزدیکی کپسول مفصلي یا غلاف تاندونی است و شایع ترین محل آن مج دست می‌باشد. ضایعه عمدتاً بی‌علامت است. در بروزی ماقروسکوپیک، به صورت ندول سفت یا موج به اندازه نخود(Peasized) هستند. ضایعات ممکن است چند حفره‌ای باشند. مایع درون کیست مشابه مایع سینوویال است اما هیچ ارتباطی با فضای مفصلي ندارد.

در بررسی میکروسکوپیک، پوشش سلولی حقیقی دیده نمی‌شود زیرا آنها از دزنسانس کیستیک بافت همبندی برمی‌خیزند.

### کیست سینوویال

هرنیاسیون سینوویوم از کپسول مفصلي یا بزرگی شدید یک بورس سبب ایجاد کیست سینوویال می‌شود. کیست بیکر در حفره پوپلیته مثالی از آن می‌باشد.

### تومور سلول غول‌آسای تنوسینوویال

دارای دو نوع است:

۱. نوع منتشر (سینوویوت ویلوندولا ر پیگمان‌دار)
۲. نوع محدود

## آرتربیت روماتوئید

یافته‌های بافت شناسی RA عبارت است از:

- ۱- هیپرپلازی سلول‌های سینوویال
- ۲- ارتشاح التهابی متراکم از سلول  $CD4^+ T$  و سلول‌های B، پلاسماسل، ماکروفازها و سلول‌های دندریتیک
- ۳- افزایش عروق به دنبال آنزیوژن
- ۴- وجود نوتروفیل‌ها و تجمعات فیبرین ارگانیزه بر روی سینوویوم
- ۵- فعالیت استئوکلاست‌ها باعث تفوذ سینوویوم به استخوان و ایجاد کیست‌های زیر غضروفی شده به آن پانوس گفته می‌شود. در موارد شدید پانوس تبدیل به بافت فیبروزه می‌شود.
- ۶- ندول‌های روماتوئید که از نظر بافت شناسی شبیه گرانولوم‌های نکروزان هستند. (در بافت زیرجلدی ساعد، آرنج و پشت سر شایعتر)

پانوس: توده‌ای از بافت سینوویوم ادماتو + سلول‌های التهابی + بافت گرانولاسیون + فیبروبلاست‌ها با رشد روی غضروف مفصلي می‌باشد.

### نقرس (Goat)

در بررسی بافت شناسی و بالینی تظاهرات اصلی نقرس عبارتند از:

- (۱) آرتربیت حاد: با ارتشاح نوتروفیل در سینوویوم و مایع سینوویال مشخص می‌شود. کریستال‌های سوزنی و بلند مونوستید اورات در سیتوپلاسم نوتروفیل دیده می‌شوند.
- (۲) آرتربیت توفوسي مزمن: به علت رسوبات مکرر کریستال‌های اورات در طول حملات حاد رخ می‌دهد. اورات باعث کراسته شدن سطح مفصلي می‌شود. سینوویوم به علت التهاب، هیپرپلاستیک، فیبروتیک و ضخیم شده و پانوس را ایجاد می‌کند. پانوس سبب تخریب غضروف زیرین و سپس خوردگی استخوان مجاور غضروف می‌شود. در موارد شدید آنکیلوز فیبرو یا استخوانی رخ می‌دهد.
- (۳) توفوسي: مشخصه نقرس است که به علت واکنش التهابي نسبت به اورات ایجاد می‌شود.

لنفوسيت‌ها، ماکروفاز و سلول‌های giant چشم فارجي در اطراف کریستال‌ها به صورت جزايري دیده می‌شوند.

**(۴) نفروپاتي نقرسي:** ناشی از رسوب کریستال‌های اورات یا توفوسي در بافت بینابيني مدولاري کلیه پاتوبولها



در هر دو نوع ارتضاح شدید ماکروفازهای چند هسته‌ای که حاوی هموسیدرین یا چربی کف آلد هستند، دیده می‌شود.

(Arborizing Capillaries) . سلول‌های ابتدایی در حال تمایز به سلول چربی بوده و حاوی بقایای چربی جنینی هستند. (لیپوبلاست) مشخصه‌ی ژنی: (12-16t)

**۳. لیپوسارکوم پلتومورفیک:** صفحاتی از سلول‌های آنابلاستیک و بدشکل و عجیب غریب همراه با سلول‌های چربی نابالغ (لیپوبلاست) دیده می‌شود. معمولاً مهاجم و متاستاتیک است.

### فاشیت ندولار

در گذشته تصور می‌شد که ضایعه واکنشی است اما در حال حاضر با کشف جابجایی کروموزومی MYH7-USP6 (17-22t) نشان داده شده که ضایعه یک تکثیر کلونال اما خود محدود شونده می‌باشد. نوعی تکثیر خود محدود فیبروبلاست و میوفیبروبلاست است. ضایعه عمدتاً در **ساعده بالغین** دیده می‌شود که به صورت توده‌ای منفرد با (شد سریع و گاه در دنک مشخص می‌شود. در ۵۰-۶۵٪ سابقه ترومما وجود دارد.

در بررسی ماکروسکوپیک، ندولی با حدود مشخص به قطر چند سانتی‌متر دیده می‌شود که در درم عمقی، بافت زیرجلدی یا فاشیا قرار می‌گیرد.

در بررسی میکروسکوپیک، ضایعه‌ای با سلولاریتی بالا، حاوی فیبروبلاست‌های چاق (plump)، با ظاهر نابالغ و آرایش تصادفی دیده می‌شود، که در استرومای میگزوتئید قرار دارند. مشاهده‌ی سیر **بلوغ تدریجی (الکوی zonal)** از نقطه‌ی پرسلول و میگزوتئید تا مناطق فیروزه و سازمان یافته مشخص بیماری است.

سلول‌ها اندازه و شکل‌های متفاوت (دوکی تا ستاره‌ای)، با هستک مشخص و میتوуз فراوان دارند. (ممکن است با بدخیمی اشتباه شود). لنفوسيت و گلbulول‌های قرمز خارج عروقی شایع است اما نوتروفیل غیرمعمول است.

### فیبروماتوزها

گروهی از تکثیرهای فیبروبلاستی با تمایل به رشد ارتشاجی، تهاجم و عود پس از جراحی هستند. توانایی متاستاز ندارند. آنها غالباً در دنک بوده و سبب بدشکلی و ناتوانی می‌شوند. **فیبروماتوزها** در دو گروه مورد بدلی قرار می‌گیرند:

- (۱) **فیبروماتوز سطحی:** از فاشیای سطحی بر می‌خیزند. انواع آنها:
  - ✓ فیبروماتوز کف دست (Dupuytren contracture)=پالمار
  - ✓ فیبروماتوز پنیس (Peyronie disease)
  - ✓ فیبروماتوز پلانتر

در هر دو نوع ارتضاح شدید ماکروفازهای چند هسته‌ای که حاوی هموسیدرین یا چربی کف آلد هستند، دیده می‌شود.

### تومورهای بافت نرم

بافت نرم، هر بافت غیرایپی‌تلیومی، بجز استخوان، غضروف، مغز، بافت همانتوپوتیک و لنفوئید می‌باشد. آنها اغلب در اندام تحتانی و به ویژه ران دیده می‌شوند و بروز آنها با افزایش سن افزایش می‌یابد.

#### انواع تومورهای بافت نرم:

- (۱) **تومورهای بافت پلی:** لیپوم، لیپوسارکوم
- (۲) **تومورهای بافت فیدرو:** فاشیت ندولار، فیبروماتوز، فیبروسارکوم
- (۳) **بافت فیدوهیستیوستیک:** فیبروهیستیوستیوم خوش خیم و بدخیم، درماتوفیبروسارکوم پروتوبرنس
- (۴) **عضله اسکلتی:** رابدومیوم، رابدومیوسارکوم
- (۵) **عضله صاف:** لیومیوم، لیومیوسارکوم
- (۶) **اعصاب محیط:** نوروفیبروم، شوانوم، تومورهای بدخیم آنها
- (۷) **عنق:** همانزیوم، لنفاژنیوم، همانزیوندوتلیوم، همانزیوپری‌سایتوم، آنژیوسارکوم
- (۸) **متفرقه:** سارکوم سینوویال، سارکوم اپیتیلیوئید، گرانولر سل تومور

### لیپوم

تومور خوش خیم بافت چربی و شایعترین تومور بافت نرم بالغین است. اغلب منفرد و گاه متعدد هستند. (در ناحیه زیرجلدی پروگزیمال اندام و تنہ شایعتر است)

نمای بافت شناسی آن توده‌ای با حدود مشخص متشکل از سلول‌های چربی بالغ می‌باشد.

### لیپوسارکوم

نهوپلاسم بدخیم آدیپوسیت‌ها هستند. در دهه ۵ و ۶ شایعتر رخ می‌دهند و عمدتاً در بافت نرم عمقی یا (تروپریتوئن دیده می‌شوند).

#### انواع لیپوسارکوم‌ها:

- (۱) **لیپوسارکوم با تمایز فوب:** حاوی سلول‌های چربی و سلول‌های دوکی آنیبیک پراکنده- همراه با تقویت ناحیه‌ی ژنی MDM2
- (۲) **لیپوسارکوم میگزوتئید:** ماتریکس خارج سلولی بازوپلیک فراوان میگزوتئید داشته و عروق منشعب دارند.



انواع یک فازی از الگوی اپی‌تیالی یا دوکی (شایعتر) به تنها یک تشکیل شده‌اند.

**نکته مهم:** در رنگ آمیزی ایمونوھیستوشیمی سلول‌های تومورمال مارکرهای اپی‌تیالی مثل آنتی‌زن سیتوکراتین (CK) یا EMA (آنتی‌زن غشای اپی‌تیالی) را باز می‌کنند که آنها را از سایر انواع سارکوم‌ها تمایز می‌کنند.

در بررسی سیتوژنیک، اغلب سارکوم‌های سینوویال (18;X)t را نشان می‌دهند.

**نکته:** متاستاز به لنف نودهای ناحیه‌ای دیده می‌شود که برخلاف سایر سارکوم‌ها (تمایل به متاستاز خونی) می‌باشد.

### رابدومیوسارکوم

شایع‌ترین سارکوم نسج نرم دوران کودکی و بلوغ است که معمولاً قبل از ۲۰ سال دیده می‌شود و در این سنین نوع رویانی (امبریونال) و آلوئولار شایع‌تر است.

در اطفال این تومورها اغلب در سر و گردن یا مجرای ادراری تناسلی که عضله اسکلتی کمی وجود دارد ظاهر می‌شوند. رابدومیوسارکوم نوع پلیومورفیک (۲۰٪) در بزرگسالان شایع‌تر است.

در بررسی ماکروسکوپیک، برخی از انواع امبریونال که در مخاط مثانه و واژن قرار گرفته‌اند، نرم، ژلاتینی و شبیه انگور هستند که سارکوم بوتریوئید نامیده می‌شوند. اما در کل عمدتاً به صورت توده‌های ارتاشایی با حدود نامشخص دیده می‌شوند.

در بررسی میکروسکوپیک، به سه نوع تقسیم می‌شود: رابدومیوسارکوم امبریونال، آلوئولار و پلیومورفیک.

در همه انواع، (ابدومیوبلاست) وجه تشخیصی است که سلول‌های بزرگ با سیتوپلاسم اوزینوفیل گرانولار یک طرفه غنی از فیلامان‌های خصیم و نازک می‌باشد. رابدومیوبلاست‌ها ممکن است گرد یا کشیده باشند. انواع کشیده، سلول تسمه‌ای (Strap) یا بچه قورباغه (tad) نامیده می‌شوند. گاه در سیتوپلاسم آنها خطوط عرضی با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است. بقیه سلول‌ها در رابدومیوسارکوم بخصوص امبریونال، گرد و کوچک بوده و می‌دانیم که رابدومیوسارکوم به خانواده Malignant small round cell tumors متعلق دارد.

در بررسی ژنتیکی جایجایی کروموزومی (1-13)t یا t(2-13) مشاهده می‌گردد.

**(۲) فیبروماتوز عمقی (تومور دسموموئید):** شامل تومورهای هستند که در دیواره شکم، عضلات تن و اندامها و داخل شکم (مزانتر و دیواره لگن) دیده می‌شوند و ممکن است منفرد و گاه متعدد باشند. انواع متعدد با سندروم گاردنر (همراه با پولیپ‌های آدنوماتوز خانوادگی) همراهی دارد. (همراهی با چهش زن APC یا  $\beta$ -catenin در فیبروماتوز عمقی)

در ماکروسکوپی ضایعه سفت، با حدود نامشخص و قوام لاستیکی و به رنگ سفید خاکستری می‌باشد.

### یافته‌های میکروسکوپی:

آرایش فیبروبلاست‌های آرام و خوش‌خیم به صورت دستجات پهنه و طویل از این سو به آن سو به شکل جارو کشیدن (Sweeping Fascicles) در میان بافت کلائز متراکم که ضایعه‌ای شبیه به اسکار ایجاد می‌کند.

### لیومیوسارکوم

عمدتاً در بافت نرم عمقی اندام، خلف صفاق یا منشاً عروق بزرگ (ورید صافن) رخ می‌دهد. در بزرگسالان شایع است.

در بروسی بافت شناسی از سلول‌های دوکی شکل افزاینوفیل که دارای هسته‌های پرنگ با انتهای باریک هستند (سیگاری شکل) تشکیل شده‌اند و برخلاف لیومیوم نکروز و میتوز شایع است.

پروتئین‌های عضله صاف مانند اکتین، دسمین، کالدسمون به روش ایمونوھیستوشیمی قابل تشخیص است.

### سارکوم سینوویال

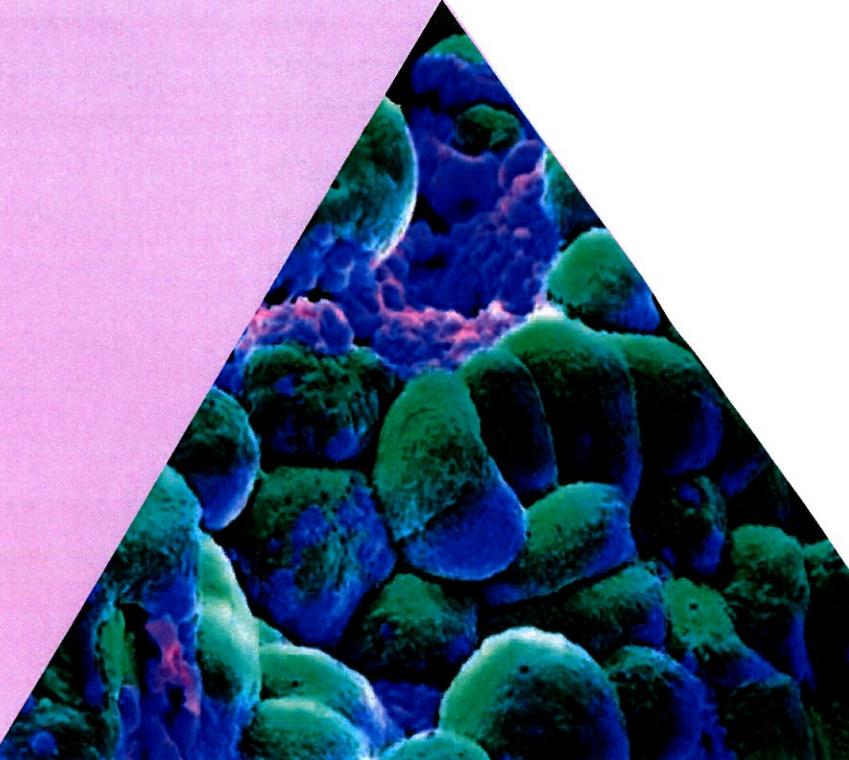
برخلاف نام آن از سینوویسیت منشأ نمی‌گیرند و از سلول‌های مزانشیمی در مجاورت سینوویوم منشأ می‌گیرد (به همین دلیل در مناطق فاقد سینوویوم نیز رخ داده). کمتر از ۱۰٪ آنها داخل مفصلی هستند. اغلب در ۴۰-۲۰ سالگی و در بافت نرم اطراف مفاصل بزرگ بخصوص زانو دیده می‌شوند.

در بررسی میکروسکوپیک، سینوویال سارکوم ممکن است دو فازی (Biphasic) یا یک فازی (Monophasic) باشند.

فرم کلاسیک، دو فازی بوده و از دو جمعیت سلولی (۱) سلول‌های شبیه اپی‌تیالی مکعبی تا استوانه‌ای با تشکیل غدد؛ و (۲) سلول‌های دوکی (spindle) از دستجات کوتاه و چسبنده به هم در اطراف سلول‌های اپی‌تیالی، تشکیل شده است.

# دستگاه اندوگرین

## فصل هفتم



# دستگاه اندوکرین

**تعریف بندی:** آدنوم فانکشنال (همراه با تولید هورمون)، نان فانکشنال (بدون تولید هورمون) یا silent (خاموش، تولید هورمون فقط در سطح بافتی، اما فقدان تظاهرات بالینی) آدنوم‌های هیپوفیز اغلب از یک نوع سلول بوده و حداقل یک هورمون ترشح می‌کنند اما برخی دو نوع هورمون تولید می‌کنند (شایع‌ترین آن ترکیب هورمون رشد و پرولاکتین است). اغلب آدنوم‌های غیرعملکردی، ماسکروآدنوم بوده و در مراحل دیرتر تشخیص داده می‌شوند و به دلیل فشار بر روی بافت مجاور، موجب کم کاری هیپوفیز می‌شوند.

## (۱) پرولاکتینوما:

شایع‌ترین آدنوم پرکار هیپوفیز است و ممکن است به صورت ماسکرو یا میکروآدنوم باشد. هر توده‌ای درناحیه بالای زینی (Supra sellar) می‌تواند تاثیر مهاری هیپوتالاموس بر پرولاکتین را مختل سازد و به هیپرپرولاکتینمی و اثر ساقه‌ای (Stalk effect) منجر شود. بنابراین افزایش خفیف پرولاکتین (کمتر از  $200 \mu\text{g/L}$ ) در بیمار مبتلا به آدنوم هیپوفیز دال بر نئوپلاسم مترشحه پرولاکتین نیست.

## (۲) آدنوم تولیدکننده هورمون رشد (سوماتوتروف):

دومین آدنوم عملکردی شایع هستند. آنها عمدتاً ماسکروآدنوم هستند زیرا عمدتاً تظاهرات بالینی افزایش ترشح هورمون رشد ناچیز است. ترشح بیش از حد هورمون رشد منجر به ترشح کبدی فاکتور رشد شبکه انسولین-1 (ILGF-1) می‌شود که بیشترین تظاهرات بالینی را ایجاد می‌کند.

آدنوم مترشحه هورمون رشد، پیش از بسته شدن اپی‌فیز منجر به ریگانتیسم و پس از بسته شدن اپی‌فیز منجر به آکرومگالی می‌شود.

## (۳) آدنوم سلول‌های کورتیکوتروف (تولید ACTH):

اغلب میکروآدنوم هستند و ممکن است از نظر بالینی بی‌علامت باشند یا منجر به بیماری کوشینگ شوند.

در بورسی میکروسکوپیک، بدليل وجود کربوهیدرات درملکول‌های پیش‌ساز ACTH در رنگ‌آمیزی PAS (پریودیک اسید شیف) مثبت می‌شوند.

**سندرم نلسون:** ایجاد آدنوم کورتیکوتروف بزرگ و مهاجم به دنبال جراحی غدد آдрنال جهت درمان سندرم کوشینگ.

## غده هیپوفیز

تومورهای هیپوفیز اکثرا آدنوم هستند و کارسینوم آن بسیار نادر است. میکروآدنوم: قطر  $<1\text{ cm}$  و ماسکروآدنوم قطر  $>1\text{ cm}$  شایع‌ترین علت پرکاری هیپوفیز: آدنوم هیپوفیز قدامی

## آدنوم هیپوفیز (قدامی)

در پاتوژن، جهش در G-protein (پروتئین‌های متصل شونده به نوکلئوتید گوانین)، شناخته شده‌ترین اختلال مولکولی در این نئوپلاسم است.

## اختلالات ژنتیکی آدنوم هیپوفیز:

- جهش در پروتئین G: شایع‌ترین اختلال ژنی است - جهش GNAS در ۴۰٪ آدنوم‌های سوماتوتروف و تعداد کمی آدنوم‌های کورتیکوتروف مشاهده شده، اما در آدنوم‌های دیگر رخ نمی‌دهد.
- آدنوم‌های هیپوفیز فامیلیال در زمینه‌ی ارثی: جهش‌های MEN1، AIP، PRKAR1A، CDKN1B
- اختلالات مولکولی مرتبط با رفتار تهاجمی تومور: جهش TP53، RB، افزایش بیان D1 Cyclin D1 و جهش RAS در بورسی ماسکروسکوپیک: آدنوم هیپوفیز که اغلب منفرد است ضایعه‌ای نرم و با حدود مشخص می‌باشد. در آدنوم‌های بزرگتر کانون‌های خونریزی یا نکروز دیده می‌شود و کیاسمای اپتیک و ساختمان‌های مجاور را تحت فشار قرار می‌دهد.

در بورسی میکروسکوپیک: آدنوم از صفحات، طناب‌ها یا پایپلاهایی متسلک از سلول‌های چند وجهی یک شکل و یک دست (منومورف) تشکیل شده است.

**مونوموتفیسم** سلولی و فقدان داریست رتیکولین، آدنوم هیپوفیزی را از پارانشیم غیرنتپلاستیک هیپوفیز قدامی متمایز می‌کند. (مهم)

سیتوپلاسم سلول‌ها بسته به ماده مترشحه اسیدوفیل، بازووفیل یا کروموفوب بوده اما در سرتاسر نئوپلاسم یک دست است.

آدنوم‌های با فعالیت میتوزی بالاتر (Ki67 بالا) و موتاسیون P53 آدنوم آتیپیک نامیده می‌شوند که رفتار مهاجم‌تری نشان می‌دهند.



در بررسی میکروسکوپیک: ارتضاح و سیع التهابی مشکل از سلول‌های التهابی تک هسته‌ای لنفوسيت و پلاسماسل همراه با تشکیل مرکز زایگر در پارانشیم تیروئید دیده می‌شود. بافت همبند بینایینی نیز افزایش می‌یابد فولیکول‌های تیروئید کوچک و گاه آتروفیک هستند. گاه در بین سلول‌های فولیکولار سلول‌های درشت با سیتوپلاسم فراوان گرانولار اوزیزوفیل به نام سلول هرتل یا اکسی‌فیل یا اشکنازی (Hurthle cell) دیده می‌شود که نشانه پاسخ متاپلاستیک اپی‌تیلیوم فولیکولر به آزار مزمن است. (مشخصه سلول‌های هرتل وجود میتوکندری‌های داخل سیتوپلاسمی فراوان است).

### تیروئیدیت تحت حاد گرانولوماتو (De Queraine thyroiditis)

سن شایع ابتلا ۳۰-۵۰ سال بوده، در زنان بیشتر دیده می‌شود. در اکثر بیماران سابقه ابتلا به عفونت تنفسی فوقانی وجود دارد. آغاز بیماری حاد بوده و با درد گردن، تب، بزرگی تیروئید، ESR بالا و لوکوسیتوز مشخص می‌شود. هیبرتیروئیدیسم گذرا بدنیال از هم گسیختگی فولیکول‌های تیروئید در برخی افراد دیده می‌شود که با پیشرفت تخریب غده ممکن است هیبوتیروئیدیسم حاصل شود. عمدها بیماران طی ۶-۸ هفته به حالت طبیعی برمی‌گردند.

در بررسی ماکروسکوپیک: غده تیروئید سفت بوده و کپسول آن سالم است. و به صورت یکطرفة یا دوطرفه بزرگ می‌شود.

در میکروسکوپیک: تخریب فولیکول‌ها و خروج کلوئید منجر به ایجاد واکنش التهابی گرانولومی و تجمع سلول‌های giant پند هسته‌ای حاوی کلوئید می‌شود. با رفع التهاب، بافت فیبروز جایگزین خواهد شد. ارتضاح التهابی در ابتداء نوتروفیل و در ادامه لنفوسيت، پلاسماسل و ماکروفاز است.

### بیماری گریوز

- شایعترین علت هایپرتیروئیدی درون‌زا است.
- تظاهرات سه گانه (تریاد): تیروتوکسیکوز، افتالموباتی ارتضاحی و درموباتی ارتضاحی موضعی (پرده‌تیپیال میگزادم)
- عمدها سن ۴۰-۲۰ - زنان بسیار شایعتر
- همراهی با ژن‌های HLA-DR3 و CTLA-4 و تیروزین فسفاتاز (PTPN22) (شبیه هاشیمیتو)

### غده تیروئید

#### تیروئیدیت تحت حاد لنفوسيتی / تیروئیدیت بدون درد / تیروئیدیت Silent / تیروئیدیت پس از زایمان

اغلب در زنان میانسال مشاهده می‌شود و احتمالاً اتیولوژی اتوایمیون دارد. زیرا آنتی‌بادی‌های آنتی‌تیروئید در سرم اغلب افراد یافت شده است. بیمار با توده گردنی بدون درد یا علائم هیبرتیروئیدیسم اولیه (ناشی از آسیب بافت تیروئید) مراجعه می‌کند که در ادامه اغلب یوتیروئید می‌شوند.

در صورت ابتلا به این بیماری در دوران بارداری، احتمال عود در بارداری‌های بعدی نیز وجود دارد.

در بررسی میکروسکوپیک: ارتضاح لنفوسيت و مرکز زایگر هیبریلاستیک دیده می‌شود. برخلاف تیروئیدیت هاشیمیتو، آتروفی فولیکول و متاپلازی سلول هرتل شایع نیست.

#### تیروئیدیت لنفوسيتی مزمن (Hashimoto)

شایعترین علت کم کاری تیروئید در مناطق با سطوح ید کافی است. در بررسی پاتولوژنی: هاشیمیتو، بیماری اتوایمیون است که تابلوی غالب آن، آسیب اپی‌تیلیوم تیروئید (thyrocytes) و جایگزینی سلول‌های تک هسته‌ای و فیبروز می‌باشد. احتمالاً حساس شدن Tcell خود واکنش گر نسبت به آنتی‌ژن‌های تیروئید، حداثه ابتدایی است.

بنابراین در بیماری هاشیمیتو، سیتو توکسیستمی وابسته به سلول TCD8+، آنتی‌تیروئید آنتی‌بادی (برعلیه تیروگلوبولین (Anti TG) و پراکسیداز تیروئیدی (anti TPO) و سیتوکین‌ها (INFγ) دخیل است و در پاتولوژن هاشیمیتو، یک جزء ژنتیکی مهم نیز دخیل است.

از نظر بالینی بزرگ شدن بدون درد تیروئید همراه با درجهاتی از کم کاری تیروئید دیده می‌شود. در زنان ۴۵-۶۵ ساله شایعتر است. برخی موارد در ابتدا یک تیروتوکسیکوز موقتی رخ می‌دهد (هاشی توکسیکوز). بین آلل‌های HLA-DR3 و HLA-DR5 ارتباط ضعیفی با هاشیمیتو وجود دارد و چندین ژن غیر HLA مثل ژن‌های کدکننده گیرنده مهاری CTLA-4 (Mثل CTLA-4) نیز با بیماری اتوایمیون تیروئید ارتباط ضعیف دارند.

در بررسی ماکروسکوپیک: بزرگی منتشر و منقارن تیروئید دیده می‌شود و کپسول کاملاً سالم است.

**نکته:** مبتلایان به هاشیمیتو در معرض ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون دیگر و لنفوم Bcell از نوع Maltoma قرار دارند اما در رابطه با خطر نئوپلاسم‌های تیروئیدی مورد اختلاف است. اگر چه برخی معتقدند که می‌تواند مستعد کننده کانسر پاپیلری باشد.



## دستگاه اندوکرین (فصل ۷)

در بروزی مورفولوژی گواتر: دو مرحله هیپرپلاستیک و تحلیل دیده می‌شود.

**در مرحله هیپرپلاستیک:** در بروزی ماکروسکوپیک بزرگی مقارن و منتشر غده و در بروزی میکروسکوپیک هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول‌های فولیکول رگاه زواید بر جسته‌ای شیشه گریوز دیده می‌شود.

**در مرحله تملیل (involution):** بدنال کاهش تقاضا برای هورمونهای تیروئید یا افزایش دریافت ید، غده متسع و پر از کلوئید تشکیل می‌شود که گواتر کولوئید نامیده می‌شود. در بروزی ماکروسکوپیک، تیروئید در برش قهوه‌ای رنگ، برآق و شفاف است و در بروزی میکروسکوپیک، اپی‌تیلیوم پهن و مکعبی می‌شود. کلوئید نیز به میزان فراوان وجود دارد.

### گواتر مولتی‌ندولار

بدنال اپیزودهای راجعه هیپرپلازی و تحلیل، بزرگی نامنظم تیروئید حاصل می‌شود. تقریباً همه گواترهای ساده طول کشیده به گواتر مولتی‌ندولار تبدیل می‌شوند.

**در بروزی ماکروسکوپیک:** غده بزرگ، نامتقارن، مولتی‌لوبولار است که گاه بسیار بزرگ می‌شود در برش، ندول‌های نامنظم حاوی مقادیر متغیری از کلوئید ژلاتینی و قهوه‌ای رنگ وجود دارد.

**در بروزی میکروسکوپیک:** فولیکول‌های حاوی کولوئید با اپی‌تیلیوم پهن همراه با مناطقی از هیپرتروفی و هیپرپلازی اپی‌تیلیوم فولیکولی دیده می‌شود. در ضایعات قدیمیتر، فیبروز، خونریزی، کلسیفیکاسیون و تغیرات سیستیک دیده می‌شود.

### نئوپلاسم‌های تیروئید

#### خوش خیم: آدنوم

**بدخیم:** تمام کارسینوم‌ها به جز مدولاری از منشأ سلول‌های فولیکولی تیروئید می‌باشند.

۱. کارسینوم پاپیلری (بیش از ۸۵٪)
۲. کارسینوم فولیکولر (۱۵-۵٪)
۳. کارسینوم مدولری (۵٪)
۴. کارسینوم آنالپلاستیک (کمتر از ۵٪)

**نکته:** ندول منفرد تیروئید، تورم قابل لمس و مشخص در تیروئید

- پاتوژنز: به علت آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده TSH مانند TSI با تقلید عملکرد TSH (تحریک تکثیر سلول‌های پوششی فولیکولی تیروئید و تحریک ساخت و آزادسازی هورمون)

**در بروزی میکروسکوپیک: هیپرتروفی و هیپرپلازی** منتشر فولیکول‌ها دیده می‌شود. فولیکول‌ها مفروش از اپی‌تیلیوم استواهه‌ای بلند می‌باشند. این سلول‌ها، به صورت فعال کلوئید را جذب می‌کنند که نتیجه آن کم رنگ شدن کلوئید و ایجاد نمای مضرس (Scalloped) در لبه‌های فولیکول است. **تجمع لنفوسيت‌ها** همراه با ایجاد مرکز زایگر بسیار شایع است.

**نکته:** گاه تشکیل پاپیلا دیده می‌شود اما قادر مرکز فیبروواسکولار است.

غده تیروئید نرم و صاف و با کپسول سالم است و تیروئید به صورت قرینه و منتشر بزرگ می‌شود.

### گواتر

گواتر بزرگی ساده تیروئید است که شایع‌ترین بیماری تیروئید می‌باشد هیپوتیروئیدیسم زمانی رخ می‌دهد که بزرگی غده نتواند بر اختلال در ساخت هورمون غلب کند.

هیپرتیروئیدیسم ندرتاً به علت وجود یک ندول پرکار (توکسیک) در گواتر طول کشیده ایجاد می‌شود. به این حالت **سندره پلامر (plummer syndrome)** گفته می‌شود و وجه افتراق آن از گریوز فقدان افتالموپاتی ارتشادی و درموپاتی در این بیماری می‌باشد.

تقسیم‌بندی:

**۱- گواتر اندرمیک:** کمبود ید

**۲- گواتر اسپورادیک:** در زنان جوان به دلیل افزایش، نیاز به هورمون، مصرف کلسیم فراوان، سبزیجات گروه کلم و براسيکا اختلال آنزیمی ارثی (گواتر دیس هورمونوژنیک) افراد مشخصاً از نظر هورمونی غیرفعال و یوتیروئید می‌باشند. گواتر بیانگر اختلال در تولید هورمون بوده (اغلب کمبود ید) و در اثر افزایش جبرانی TSH رخ می‌دهد.

کپسول از طریق مهادی لو بتومی است زیرا تهاجم به کپسول یا عروق خونی در تشخیص کارسینوم فولیکولار بسیار مهم می‌باشد. در آسپیراسیون سوزنی (FNA) یا بیوپسی امکان افتراق آدنوم و کارسینوم وجود ندارد (در این نمونه‌ها فقط تشخیص **نئوپلاسم** فولیکولار داده می‌شود)

## کارسینوم تیروئید

### (۱) کارسینوم پاپیلری

شایع‌ترین بدخیمی تیروئید و شایع‌ترین تومور تیروئید در اطفال است و اکثریت کارسینوم‌های تیروئید مرتبط با پرتوهای یونیزان را نیز شامل می‌شود. متاستاز هم‌تاوژن به ریه در تعداد کمی ممکن است رخ دهد. متاستاز به غدد لنفاوی گردنی شایع است (بیش از ۵۰٪) که البته تأثیری در بد شدن پروگنوز ندارد.

تظاهر: توده تیروئید یا گردنی بدون درد یا تظاهر ابتدایی با متاستاز به گره لنفاوی گردن

#### عوامل مرتبط با بقا:

۱. سن (بالای ۴۰ سال بقاء کمتر)
۲. وجود گسترش خارج تیروئیدی
۳. متاستاز دورست (Stage ۳ بیماری)

انواع مختلف کارسینوم پاپیلاری به غیر از نوع کلاسیک معمول وجود دارد که شایع‌ترین آن نوع کپسول دار فولیکولی است که بجای پاپیلا، از فولیکول تشکیل شده و سلول‌ها نمای هسته‌ای کانسر پاپیلاری را نشان می‌دهند و فاقد تهاجم است.

**موتاسیون شایع:** موتاسیون BRAF و بازآرایی RET/PTC

#### ویژگی هیستولوژی:

۱. وجود پاپیلا
۲. خصوصیات هسته‌ای
۳. اجسام ساموما

**در بررسی میکروسکوپیک:** تشخیص کارسینوم پاپیلر براساس خصوصیات هسته‌ای و نه ساختار پاپیلاری صورت می‌گیرد. مشاهده‌ی تغییرات هسته‌ای حتی در غیاب ساختارهای پاپیلاری، برای تشخیص کافی است.

**نکته:** به دلیل ویژگی‌های خاص هسته‌ای بوسیله FNA (آسپیراسیون سوزنی) قابل تشخیص است.

**در بررسی میکروسکوپیک:** توده منفرد یا متعدد، کپسولدار با حدود مشخص یا ارتضاحی با حدود نامشخص است.

است که اکثرا خوش خیم و در کمتر از ۱٪ موارد بدخیم می‌باشد.

احتمال بروز بدخیمی و در موارد زیر بیشتر است:

- ۱- ندول منفرد بیش از ندول‌های متعدد
- ۲- در افراد جوانتر (کمتر از ۲۰ سال) یا بسیار مسن (بالای ۷۰ سال)
- ۳- در مردان
- ۴- سابقه پرتوتابی سر و گردن
- ۵- ندول‌های Cold در اسکن ید رادیواکتیو احتمال بدخیمی بالاتری از ندول Hot دارند.

## آدنوم فولیکولار

شایع‌ترین نئوپلاسم خوش خیم تیروئید است که عمده‌تا به صورت یک توده بدون درد در معاینه و در اسکن رادیواکتیو به صورت ندول سرد نسبت به بافت طبیعی تیروئید مجاور ظاهر می‌شوند.

در پاتوژن آدنوم فولیکولار جهش در مسیر پیام رسانی گیرنده GNAS (TSH-R) و نقش مهمی دارد. جهش‌های سوماتیک cAMP و رشد سلوی می‌شوند.

همچنین موتاسیون‌های نقطه‌ای در خانواده انکوژن RAS در ۲۰٪ آدنوم فولیکولار و ۵۰٪ کارسینوم فولیکولار تیروئید دیده می‌شود.

اغلب قادر عملکرد هستند ولی تعداد کمی هورمون تیروئید تولید می‌کنند (آدنوم توکسیک)

**نکته:** آدنوم‌ها بیش درآمد کارسینوم نیستند.

در بررسی ماکروسکوپیک: ضایعه کروی، کپسولدار و منفرد که بافت طبیعی مجاور را فشرده کرده است دیده می‌شود.

یافته مزبور سبب افتراق آدنوم فولیکولار از گوواتر مولتی ندولار می‌شود زیرا در این بیماری ندول یا ندول‌ها قادر کپسول بوده و فشردگی بافت اطراف دیده نمی‌شود.

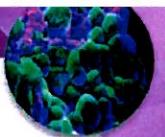
**در بررسی میکروسکوپیک:** فولیکول‌های یک شکل حاوی کلولید دیده می‌شوند که الگوی رشد متفاوت از بافت تیروئید طبیعی مجاور دارد که این مسئله نیز وجه افتراق دیگری با گوواتر مولتی ندولار است که در آن الگوی رشد بافت درگیر و غیردرگیر مشابه است.

گاه تغیرات هرتل سل دیده می‌شود.

**نکته:** آتبی اندوکرین مثل پلی مورفیسم هسته‌ای لوكال، آتبی و هستک بر جسته گاه دیده می‌شود که نشانه‌ی بدخیمی و کارسینوم نیست.

در واقع افتراق آدنوم فولیکولار از کارسینوم فولیکولار خوب

تمایز یافته تنها بر اساس مطالعه بافت شناسی دقیق انسجام



## دستگاه اندوکرین (فصل ۷)

### ۱۳) کارسینوم مدولری

از نوپلاسم‌های نورواندوکرین است که از سلول‌های پارا‌فولیکولار (C Cell) منشاء می‌گیرد و اندازه‌گیری کلسی‌تونین در تشخیص و پیگیری بیماران نقش مهمی دارد اما اغلب هیپو‌کلسیمی دیده نمی‌شود. سلول‌های تومورال علاوه بر کلسی‌تونین گاه CEA (کارسینو امپریونیک آنتی ژن)، سوماتواستاتین، ACTH، سروتونین و VIP (پیتید وازاکتیو روده‌ای) ترشح می‌کنند. ۷۰٪ اسپورادیک و ۳۰٪ خانوادگی در زمینه‌ی سندروم MEN2 یا کارسینوم مدولاری خانوادگی (FMTC) رخ می‌دهد که در هر دو موارد موتاسیون آن RET رخ می‌دهد. در بورسی ماکروسکوپیک: ندول منفرد یا متعدد است. کاتون‌های نکروز و خونریزی عمده‌ای در ضایعات بزرگ‌تر و گاه تهاجم به کپسول تیروئید دیده می‌شود.

**در بورسی میکروسکوپیک:** آشیانه‌ها، تراپکول‌ها یا ساختارهای فولیکولار مفروش از سلول‌های چند‌وجهی تا دوکی دیده می‌شود. **(سببات آمیلوبئید اکسترالسلولار** مشتق از کلسی‌تونین تغییر شکل یافته یک علامت تشخیصی در تومور است.

در موارد خانوادگی:

۱. چند کاتونی بودن تومور
۲. حضور هایپرپلازی سلول‌های C به صورت چند کاتونی در پارانشیم مجاور تومور

### ۱۴) کارسینوم آنالپاستیک

سن ابتلا ۶۵ سالگی است. ضایعه در تمام موارد منجر به مرگ می‌شود. در بورسی ماکروسکوپیک: توده حجیم با رشد سریع با تهاجم به کپسول و ساختارهای گردانی مشاهده می‌شود. **نکته:** در یک چهارم موارد سبقتی کارسینوم خوب تمایز یافته تیروئید (پایپلاری یا فولیکولار) وجود دارد و در یک چهارم موارد تومور پایپلاری یا فولیکولار تمایز یافته همزمان در بافت مجاور دیده می‌شود.

**در بورسی میکروسکوپیک:** نوپلاسم متشكل از سلول‌های بسیار آنالپاستیک به صورت سلول giant، سلول دوکی (نمای سارکوماتو) و ترکیبی از دو نمای مذبور می‌باشد.

### ۱. ویژگی هسته:

هسته با کروماتین ظرفی و پراکنده، دارای شفافیت پتیکی که گاه به آن Orphan Annie eye (به علت ظاهر خالی هسته) یا نمای شیشه مات (ground glass) می‌گویند.

✓ **انکلوزیون کاذب هسته‌ای** که به علت فرو رفتگی سیتوپلاسم دیده می‌شوند.

✓ **وجود شکاف هسته‌ای (grooves)** وجود overlapping سلولی

✓ **وجود پایپلاهای منشعب شونده پوشیده از یک یا چند لایه سلول مکعبی شکل منظم و یک دست.** ساختارهای پایپلاری برخلاف پایپلاهای هیپرپلاستیک، دارای ساقه همبندی عروقی هستند.

✓ **اغلب کلسیفیکاسیون‌های هم مرکز (اجسام پساموما)** در آنها دیده می‌شود. که تقریباً هرگز در کارسینوم فولیکولار و مدولاری دیده نمی‌شود.

✓ **اغلب نفوذ سلول‌های توموری به عروق لنفاوی** دیده می‌شود اما تهاجم به عروق خونی نادر است.

### ۱۵) کارسینوم فولیکولار

در بورسی ماکروسکوپیک: ندول منفرد با حدود مشخص یا ارتضاحی دیده می‌شود که در ظاهر به سختی از آدنوم فولیکولار قابل افتراء است.

**نکته:** در نواحی دچار کمبود ید شایعتر است. موتاسیون شایع: RAS و جابجایی PAX8-PPARG تمایل به متاستاز فونی به ریه، استخوان و کبد دارند.

در بورسی میکروسکوپیک: فولیکول‌های کوچک حاوی کلوئید مفروش از سلول‌های یک شکل مشابه تیروئید طبیعی دیده می‌شوند. (شبیه آدنوم)

**نکته:** برای افتراق از آدنوم نیازمند برسی دقیق بافت شناسی است و تشخیص با مشاهده تهاجم به کپسول یا تهاجم عروقی مسجل می‌شود.

تشخیص انواع با تهاجم وسیع و درگیری بافت خارج تیروئید آسان است اما موارد با حدود مشخص از آدنوم غیرقابل افتراء است.



## کارسینوم پاراتیروئید

در بررسی ماگروسکوپیک: خایعه با حدود مشخص (شیبیه آدنوم) یا ضایعه مهاجم، بزرگ شدن یکی از غدد- توده‌های نامنظم سفیدخاکستری با وزن بیش از ۱۰ گرم.

در بررسی میکروسکوپیک: سلول‌های توموری یک شکل شبیه پاراتیروئید طبیعی به صورت **ندولار** یا **ترابیکولار** احاطه شده توسط **کپسول فیبروزه** متراکم. نکته مهم: تشخیص کارسینوم بر اساس مورفولوژی سلول‌ها (سیتوولوژیک) **نمی‌باشد** و تنها دو معیار قطعی بدخیمی وجود دارد که عبارتند از:

۱. **تهاجم به بافت‌های اطراف**
۲. **متاستاز**

## بخش اندوکرین پانکراس

### دیابت

تغییرات ریخت شناسی که بسیاری مرتبط با عوارض سیستمیک دیررس دیابت می‌باشد، شامل:

### پانکراس:

ضایعات غیر ثابت به صورت یک یا چند مورد از تغییرات زیر:

**کاهش** تعداد و اندازه جزایر (به خصوص نوع یک دیابت)، ارتضاح لکوسیت در جزایر (انسولیت) عمدتاً از لنفوسیت T، رسبوات آمیله‌ئیدی در جزایر در دیابت نوع دو در داخل و اطراف مویرگ‌ها و بین سلول‌ها، در مراحل آخر دیابت جزایر محدود نامشخص همراه با فیبروز.

**نکته: افزایش** تعداد و اندازه جزایر به ویژه در نوزادان غیردیابتی متولد از مادران دیابتی (هاپرپلازی جزایر در پاسخ به هایپرگلاسیمی مادر)

## غدد پاراتیروئید

در بررسی میکروسکوپیک: در غده سالم، دو گروه سلول دیده می‌شود: بخش اعظم غده از سلول‌های اصلی (**Chief cell**) (تشکیل شده است که دارای سیتوپلاسم صورتی کمرنگ تا پر رنگ (بسته به محتوای گلیکوژن) در رنگ‌آمیزی H&E (هماتوکسیلین و ائزوین) و هسته کوچک مرکزی هستند. آنها حاوی گرانول‌های ترشحی هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌باشند.

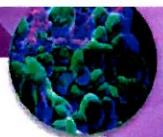
دسته دیگری از سلول‌ها، **سلول اکسیفیل (oxyphil cell)** هستند که به صورت تکی یا دسته‌ای در پارانشیم پاراتیروئید دیده می‌شوند. آنها کمی از chief cell بزرگ‌تر بوده و سیتوپلاسم اسیدوفیل مملو از میتوکندری دارند.

**تغییرات مورفولوژیک** غدد پاراتیروئید در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه عبارتنداز: آدنوم، هایپرپلازی، کارسینوم

### نکات:

- ✓ شایترین تظاهر هایپرپارای اولیه: هایپر کلسیمی
- ✓ شایترین علت هایپرکلسیمی بدون علامت بالینی: هایپرپارای اولیه
- ✓ شایترین علت هایپرکلسیمی دارای علامت در بزرگسالان، کانسر است.

خصوصیات	آدنوم پاراتیروئید	هایپرپلازی پاراتیروئید
<b>ماگروسکوپیک</b>	ندول نرم قهوه‌ای با حدود مشخص و کپسول دار، محدود به یک غده (منفرد)، ۰-۵ گرم	بزرگی ۱ یا ۲ غده پاراتیروئید یا بیشتر
<b>میکروسکوپی</b>	عدم تا هایپرپلازی chief cell که به صورت منتشر یا موతی ندولار دیده می‌شود و کمتر سلول‌ها حاوی سیتوپلاسم شفاف فراوان water هستند (به نام clear cell)، hyperplasia عدم مشاهده چربی استرومای خاشیه‌ای از بافت پاراتیروئید طبیعی فشرده در اطراف آدنوم دیدن هسته پانکرین و بد شکل (آتبی اندوکرین) نشانه بدخیمی نیست، میتوز نادر است.	عدم مشاهده چربی در استرومای خاشیه‌ای از بافت پاراتیروئید شکل هسته سلول‌ها بوده، تعداد کمی سلول اکسیفیل، عدم مشاهده چربی در استرومای خاشیه‌ای از بافت پاراتیروئید طبیعی فشرده در اطراف آدنوم دیدن هسته پانکرین و بد شکل (آتبی اندوکرین) نشانه بدخیمی نیست، میتوز نادر است.



### - گلومرولواسکلروز ندولار یا ضایعه - kimmelstein-

**Wilson**: به صورت رسوب توپی شکل لایه لایه در محیط گلومرول‌ها که PAS مثبت بوده و حاوی سلول‌های مازنژیال به دام افتاده است.

**نکته:** این ضایعه پاتوگنومونیک (تشخیصی) دیابت است.

### (۲) ضایعات عروق بزرگ کلیه (آترواسکلروز و به خصوص آرتربیولواسکلروز) به عنوان بخشی از عوارض ماقروواسکولار

**(۳) پیلونفریت:** نسبت به افراد غیردیابتی شایعتر و شدیدتر

**نکته:** یک نوع خاصی پیلونفریت حد به نام **پاپیلیت نکروزان** (نکروزان پاپیلای کلیه) در دیابتی‌ها شایعتر است.

### ◆ عوارض چشمی دیابت:

شامل رتینوپاتی، کاتاراکت (آب مروارید) و گلوکوم رتینوپاتی دیابتی: شایعترین شکل، توسط اکثر چشم پزشکان برای دیابت تشخیصی در نظر گرفته می‌شود

#### ضایعات شبکیه شامل:

**۱. رتینوپاتی غیرتکثیری:** خونریزی داخل و جلوی شبکیه، اگزودای شبکیه، میکروآنوریسم، اتساع وریدها، ادم و مهمتر میکروآنژیوپاتی (ضخیم شدن غشای پایه مویرگ‌ها)

**۲. رتینوپاتی تکثیری:** ایجاد عروق جدید همراه با فیبروز در شبکیه که عامل عوارض جدی به خصوص نایینایی است. گاه خونریزی ویتره (زجاجیه) و دکلمان شبکیه

#### ◆ نوروپاتی دیابتی:

درگیری اعصاب محیطی و مرکزی

### نئوپلاسم‌های اندوگرین پانکراس (Pan NETs)

#### ◆ انسولینوما:

شایعترین نئوپلاسم اندوگرین پانکراس است و ۹۰٪ آنها خوش خیمند. تریاد بالینی آن:

۱. حملات هیپوگلیسمی (قند خون کمتر از ۵۰ mg/dL)

۲. حملات همراه با تظاهرات CNS (شامل گیجی، از دست رفتن هوشیاری)

۳. حملات بدنبال ناشتا ماندن یا ورزش که با خوردن غذا یا دریافت وریدی گلوکز فوراً اصلاح می‌شود.

عمدتاً در هر مکانی در داخل پانکراس یافت می‌شوند و منفرد هستند.

**در بررسی ماقرووسکوپیک:** ندول کوچک (قطر کمتر از ۲ cm) کپسول‌دار، رنگ پریده تا قرمز - قهوه‌ای دیده می‌شوند. و اغلب محدود به پانکراس است.

#### ◆ بیماری عروق بزرگ دیابتی (ماکروواسکولار):

**(۱) شاه علامت:** تسريع آترواسکلروز (در آئورت و شریان‌های بزرگ و متوسط، شبیه افراد غیر دیابتی، به جز شدت بیشتر و شروع در سن کمتر)

**عارضه:** انفارکتوس میوکارد و گانگرن اندام تحتانی

**(۲) آرتربیولواسکلروز هیالن:** ضایعه‌ی عروقی همراه با هایپرتنشن، اختصاصی دیابت نیست، در افراد مسن و بدون دیابت و فشارخون هم دیده می‌شود، در مقایسه با غیردیابتی‌ها شدیدتر و شایعتر است.

**مورفولوژی:** افزایش ضخامت آمورف (بسیار) و هیالن دیواره‌ی آرتربیول‌ها که موجب تنگی مجاری عروق می‌شود (رنگ آمیزی PAS بهتر دیده می‌شود)

#### ◆ میکروآنژیوپاتی دیابتی:

ثبت ترین ویژگی مورفولوژی در دیابت افزایش ضخامت منتشر غشای پایه است که عمدتاً در مویرگ‌ها (پوست، عضله اسکلتی، شبکیه، گلومرول کلیه) یا غشای پایه غیرعروقی (توبول‌های کلیه، کپسول بومن، اعصاب محیطی) رخ می‌دهد.

مورفولوژی در میکروسکوپ نوری و الکترونی: غشای پایه (که اندوتیال عروق یا اپتیلیوم پوشانده را از بافت اطراف جدا می‌کند) به شدت ضخیم شده که ناشی از لایه‌های متعدد مرکز ماده هیالن عمدتاً از کلائز تیپ ۴ است (در رنگ آمیزی PAS مشخص است)

**نکته:** میکروآنژیوپاتی زمینه‌ساز نفروپاتی دیابتی، رتینوپاتی و برخی نوروپاتی‌هاست.

#### ◆ نفروپاتی دیابتی:

**(۱) ضایعات گلومرولی به صورت زیر:**

- افزایش ضخامت غشای پایه مویرگ‌ها: اولین تغییرات (در میکروسکوپ الکترونی در چند سال اول دیابت بدون تغییر در عملکرد کلیه، قابل مشاهده است)

- اسکلروز منتشر مازنژیال: افزایش ماتریکس مازنژیال + تکثیر سلول‌های مازنژیال + افزایش ضخامت غشای پایه (در موارد شدید عامل سندروم نفروتیک است)

**نکته:** اختصاصی دیابت نیست و همراه با افزایش سن و هایپرتنشن هم دیده می‌شود.



در نمای میکروسکوپی در سندروم کوشینگ، صرفنظر از علت، هیپوفیز تغییراتی نشان می‌دهد که شایعترین آن تغییر هیالن - کروک (crooke hyaline change) (ناشی از سطح بالای گلوكورتیکوئیدها می‌باشد. در این حالت نمای گرانولر بازوونفیلی سیتوپلاسم سلول‌های مولد ACTH کاهاش یافته و تجمع رشته‌های حد واسط کراتین به صورت ماده بازوفیل کمرنگ و یکنواخت دیده می‌شود.

### ◆ سندروم کوشینگ ایاتروژنیک:

دریافت گلوكورتیکوئید سبب مهار ACTH و بدنال آن آتروفی دو طرفه کورتکس در ناحیه فاسیکولاتا و ریکولاراس رخ می‌دهد. ناحیه گلومرولوزا طبیعی است زیرا مستقل از ACTH عمل می‌کند.

### ◆ سندروم کوشینگ وابسته به ACTH (بیماری

کوشینگ هیپوفیزی یا ترشح نابجا توسط نئوپلاسم‌های دیگر (شایعترین آن small cell ریه):

**مورفولوژی به صورت هایپرپلازی منتشر:**

هر دو غده آدرنال به صورت خفیف تا واضح بزرگ شده (وزن <30gr) کورتکس آدرنال به طور متشر ضخیم و به درجه‌اتی ندولار می‌شود. رنگ زرد غدد ناشی از وجود سلول‌های غنی از چربی است. (به صورت سلول‌های واکوئل دار)

### ◆ آدنوم آدرنوكورتیکال:

از تومورهای خوش خیم اولیه کورتکس آدرنال هستند.

**در بررسی ماکروسکوپیک:** توده زرد رنگ با کپسول نازک یا کامل و وزن کمتر از ۳۰gr مشاهده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: مورفولوژی مشابه سلول‌های ناحیه فاسیکولاتا است. کورتکس آدرنال طرف مقابل، به علت مهار ترشح ACTH توسط تومور، آتروفی می‌شود.

### ◆ کارسینوم آدرنوكورتیکال:

بزرگتر از آدنوم بوده و فاقد کپسول و دارای وزن بیش از ۲۰۰-۳۰۰gr هستند و همه خصوصیات آنپلاستیک بدینه می‌باشد. کورتکس آدرنال طرف مقابل، به علت مهار ترشح ACTH توسط تومور، آتروفی می‌شود.

### ◆ هایپرپلازی اولیه کورتکس آدرنال:

جایگزین شدن کامل قشر آدرنال توسط میکروندول (1-3mm) یا ماقرو ندول (-3cm).

میکروندول‌ها حاوی پیگمان تیره لیپوفوشین می‌باشند.

در بررسی میکروسکوپیک: تومورهای خوش خیم شیشه جزایر غول آسا (giant islet) بنظر می‌رسند که متشکل از طناب‌های منظم از سلول‌های بکدست می‌باشند که وضعیت قرارگیری آنها نسبت به عروق حفظ شده است. در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، انسولین در سلول‌های تومورال مشخص می‌شود.

بدینه می‌بر اساس تهاجم موضعی یا متابستاز است.

**نکته:** رسوب آمیلولئید از مشخصه‌ی بسیاری از انسولینوماهاست.

### ◆ گاسترینوما (Zollinger and Ellison syndrome)

آنها علاوه بر پانکراس، در بافت نرم اطراف پانکراس و دئونوم (مثلاً گاسترینوما) دیده می‌شوند. گاسترین منجر به افزایش ترشح اسید معده و رخم پیتیک متعدد و مقاوم به درمان در معده و دئونوم و حتی ژئنوم می‌شود. ۵۰٪ بیماران مبتلا به اسهال می‌باشند که ممکن است اولین علامت مراجعه آنها به پزشک باشد.

بیش از ۵۰٪ گاسترینوماها در هنگام تشخیص تهاجم موضعی یا متابستاز داده‌اند.

۲۵٪ گاسترینوماها در همراهی با سندروم MEN-1 دیده می‌شود که اغلب چند کانوئی هستند در حالیکه گاسترینومای اسپورادیک معمولاً منفرد است.

**در بررسی میکروسکوپیک:** مشابه انسولینوما است، بندرت آنپلازی شدید دیده می‌شود.

### آدرنال

#### سندروم کوشینگ (هایپرکورتیزولیسم)

شایعترین علت آن تجویز گلوكورتیکوئید آندوآن (ایاتروژنیک) است.

همچنین شایعترین علت آندوآن آن، میکروآدنوم هیپوفیزی مولد ACTH (بیماری کوشینگ) است.

سایر علل درون‌زاد: ترشح ACTH نابجا توسط نئوپلاسم غیرهیپوفیزی-بیماری اولیه کورتکس آدرنال (آدنوم - کارسینوم - هایپرپلازی)



**(۲) کارسینوم کورتکس آدرنال:** نادرنال و در هر سنی از جمله کودکی دیده می‌شوند. دو علت ارشی آن عبارتند از:

Li - Fraumeni Syndrome .۱

Beck with - wiedemann syndrome .۲

در بررسی ماکروسکوپیک: ضایعات بزرگ و مهاجم بوده و حدود نامشخص و رنگ‌های متنوع دارند. کانون‌های نکروز، فوژیزی و تغییرات کیستیک نیز دیده می‌شود.

**در بررسی میکروسکوپیک:** سلول‌های خوب تمایز یافته تا پلئومورفیک و عجیب ممکن است دیده شوند که افتراق آنها از آدنوم و یا کارسینوم متاستاتیک تمایز نیافته را دشوار می‌کند.

آنها تمایل زیادی برای تهاجم به ورید آدرنال، ورید اجوف و لنفاتیک‌ها دارند.

**نکته:** کارسینوم‌های متاستاتیک به قشر آدرنال بسیار شایع‌تر از کارسینوم اولیه می‌باشند.

## سندرم‌های آدرنوژنیتال

### ◆ هیپرپلازی مادرزادی آدرنال:

مشخصه آن نقص ارشی در تولید استروئیدها، بخصوص کورتیزول است. توارث اتوزوم مغلوب دارد و شایعترین نقص آنزیمی آن کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز ناشی از جهش در زن CYP21B است کاهش تولید کورتیزول منجر به افزایش ترشح ACTH و در نتیجه هیپرپلازی آدرنال، افزایش تولید آندروژن‌ها و استروئیدهای پیش‌ساز کورتیزول می‌شود.

**در بررسی ماکروسکوپی:** در همه موارد هیپرپلازی دو طرفه ناشی از افزایش ACTH دیده می‌شود و گاه وزن این غدد به ۱۰-۱۵ برابر می‌رسد. کورتکس آدرنال ضخیم و ندولار بوده و قهوه‌ای رنگ می‌باشد که علت آن **تفلیه لیپید** است.

**در بررسی میکروسکوپی:** در کورتکس، سلول‌های متراکم، اوزینوفیلیک، تهی از لیپید، مخلوط با سلول‌های شفاف حاوی چربی دیده می‌شوند.

### هایپرآلدوسترونیسم

#### (۱) اولیه:

- آدنوم مترشحه آلدوسترون (conn syndrome): عامل ۳۵٪ موارد هایپرآلدوسترونیسم اولیه است که به آن سندرم کان (conn) می‌گویند. عمدتاً در سینین میانسالی دیده می‌شود و در زنان شایع‌تر است. در بررسی ماکروسکوپیک: آدنوم‌ها اغلب منفرد، کوچک و کپسول دار و با حدود مشخص هستند. و سطح برش زرد رنگ است. برخلاف آدنوم کورتیکال همراه با سندرم کوشینگ، آدنوم‌های همراه با هایپرآلدوسترونیسم سبب مهار ترشح ACTH نمی‌شوند. بنابراین در کورتکس همان طرف و طرف مقابل آتروفی دیده نمی‌شود.

**در بررسی میکروسکوپیک:** سلول‌های کورتیکال انباسته از چربی دیده می‌شوند که بیشتر شبیه سلول‌های فاسیکولاتا هستند تا سلول‌های گلومرولوزا (مولد طبیعی آلدوسترون) سلول‌ها عمدتاً یک شکل و هم اندازه هستند و گاه پلئومورفیسم هسته‌ای یا سلولی مختصر دیده می‌شود. از مشخصه conn syndrome، وجود انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی اوزینوفیلی و لایه لایه است که انسام اسپریونولاكتون (spironolactone bodies) نامیده می‌شوند که عمدتاً بعد از درمان با داروی ضدفسار خون اسپریونولاكتون (که درمان انتخابی هایپرآلدوسترونیسم اولیه است) ایجاد می‌شوند.

- هایپرآلدوسترونیسم ایدیوپاتیک دو طرفه:** شایعترین علت هایپرآلدوسترونیسم اولیه است (۶۰٪) و مشخصه‌ی آن هایپرپلازی ندولار دو طرفه آدرنال می‌باشد.

#### (۲) ثانویه:

ناشی از افزایش رنین و فعال شدن سیستم رنین، آثریوتانسین

## ثپیلاسم‌های قشر آدرنال

**(۱) آدنوم کورتکس آدرنال:** تومور کوچک (1-2cm)، کپسولدار، رنگ زرد تا زرد قهوه‌ای (به علت لیپید)

میکروسکوپی: شبیه سلول‌های طبیعی قشر آدرنال

**نکته:** شبیه دیگر ثپیلاسم‌های اندوکرین پلئومورفیسم سلولی و هسته‌ای دیده می‌شود که معیار بدخیمی نمی‌باشد.



## نوروپلاستوم

## شایع‌ترین تومور توپر (solid) اکستراکرانیال کودکان

است. شایع‌ترین سن آنها ۵ سال اول زندگی و شایع‌ترین مکان آنها در شکم، عمدتاً در مدولای آدرنال یا گانگلیون سمپاتیک رتروپریتوئن است. اما ممکن است در هر جایی دیده شوند.

## MEN

## (Multiple Endocrine neoplasia syndrome)

گروهی از بیماری‌های ارثی شامل ضایعات تکثیری (هیپرپلازی، آدنوم، کارسینوم) در ارگان‌های اندوکرین می‌باشند.

**خصوصیات آنها عبارتند از:**

۱. در سنین پایین‌تری از انواع اسپورادیک رخ می‌دهند.
۲. در ارگان‌های اندوکرین متعدد همزمان و غیرهمزمان دیده می‌شوند.
۳. حتی در یک عضو، چند کانوئی هستند.
۴. عمدتاً هیپرپلازی بدون علامت زودتر رخ می‌دهد.
۵. تهاجم ترند و احتمال عود بیشتر است.

## أنواع MEN:

**I:** PPP (پاراتیروئید (هایپرپلازی یا آدنوم)، هیپوفیز (آدنوم)، پانکراس (گاسترینوم یا انسولینوم))

**IIa:** کارسینوم مدولاری تیروئید، هیپرپلازی یا آدنوم پاراتیروئید، فتوکروموموستیوم آدرنال (اختصار: TAP (تیروئید، آدرنال، پاراتیروئید))

**IIb یا III:** کارسینوم مدولاری تیروئید، فتوکرموموستیوم و نورورم مخاطی، تیپ مارفانوئید. (TA: تیروئید، آدرنال)

## مدولای آدرنال

## فتوكروموموستيوما

شایع‌ترین و اصلی‌ترین نئوپلاسم مدولای آدرنال فتوکرموموستیوما است. اهمیت آنها به علت ایجاد نوعی هیپرتانسیون است که با جراحی بهبود می‌یابد. آنها معمولاً با قانون (rule of 10) تفسیر می‌شوند:

✓ ۱۰٪ بدخیم

✓ ۱۰٪ دوطرفه (در موارد سندروم‌های فامیلیال تا ۵۰٪ دوطرفه می‌باشد)

✓ ۱۰٪ اکستراآدرنال: (مثلاً در جسم کاروتید، اجسام زوکر - کندل که در این حالت به آنها پاراگانگلیوم گفته می‌شود).

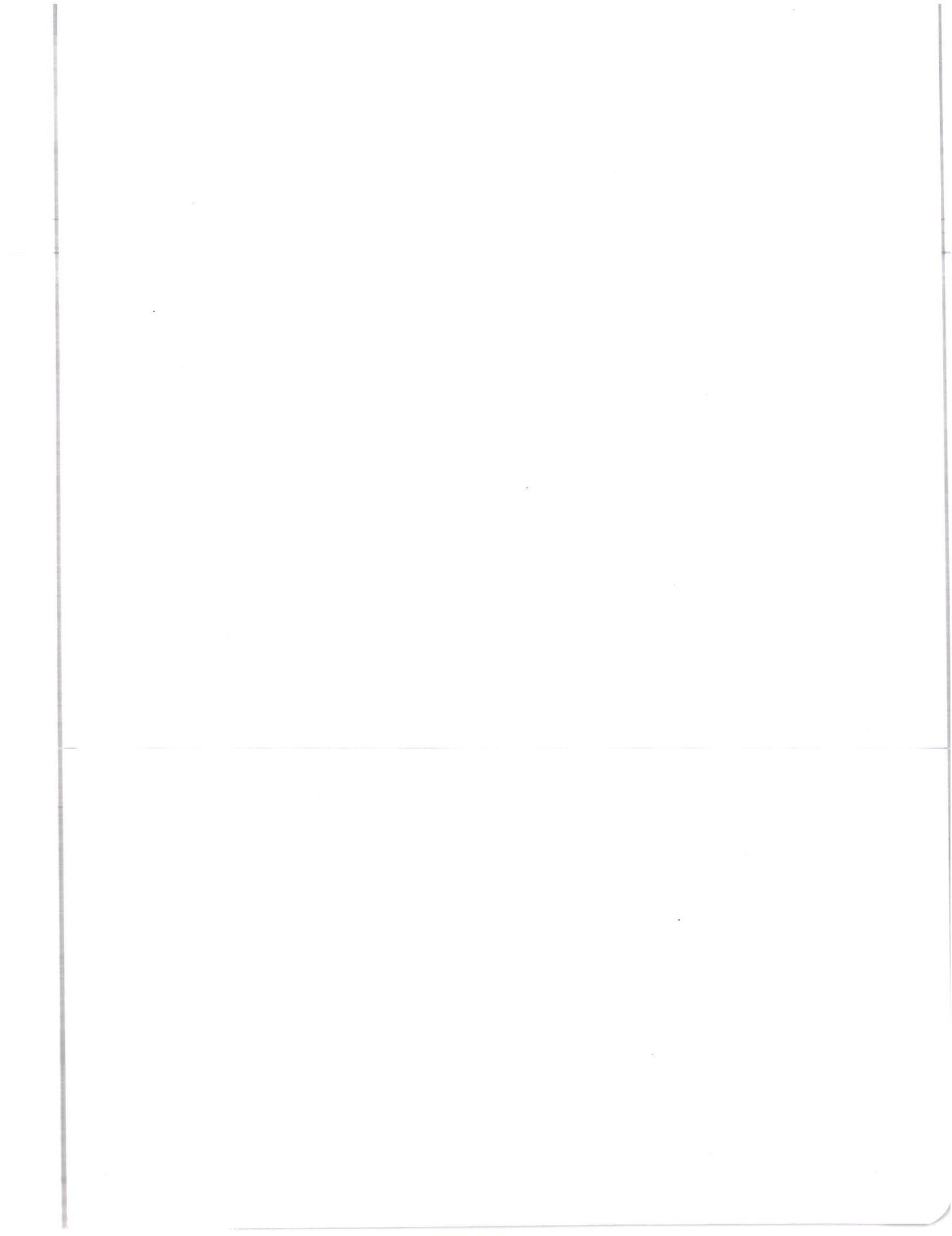
✓ ۱۰٪ همراهی با سندروم‌های فامیلیال: مثل MEN-2A و MEN-2B نوروفیروماتوز، بیماری فون هیبل لینداو، سندروم استورج - ویر.

✓ ۱۰٪ فاقد هایپرتنشن

☞ نکته: بافت تازه تومور در مجاورت دی کرومات پتابسیم (نگ قهقهه‌ای - سیاه می‌گیرد که واکنش کرومافین می‌گویند) (سلول‌های مترشحه آلدوسترون را سلول‌های کرومافین می‌گویند).

در بررسی میکروسکوپیک: سلول‌های کرومافین چند ضلعی تا دوکی شکل و سلول‌های حمایت‌کننده آنها (Sustentaculur cell) به صورت آشیانه‌هایی دیده می‌شوند که توسط شبکه عروقی غنی احاطه شده‌اند که به این آشیانه‌ها Zell ballen گفته می‌شود. سلول‌های تومورال سیتوبلاستوم فراوان گرانولار (حاوی کاتکول آمین) دارند که در رنگ آمیزی نقره مشخص‌تر می‌شود. هسته سلول‌ها بسیار پلئومورفیک هستند.

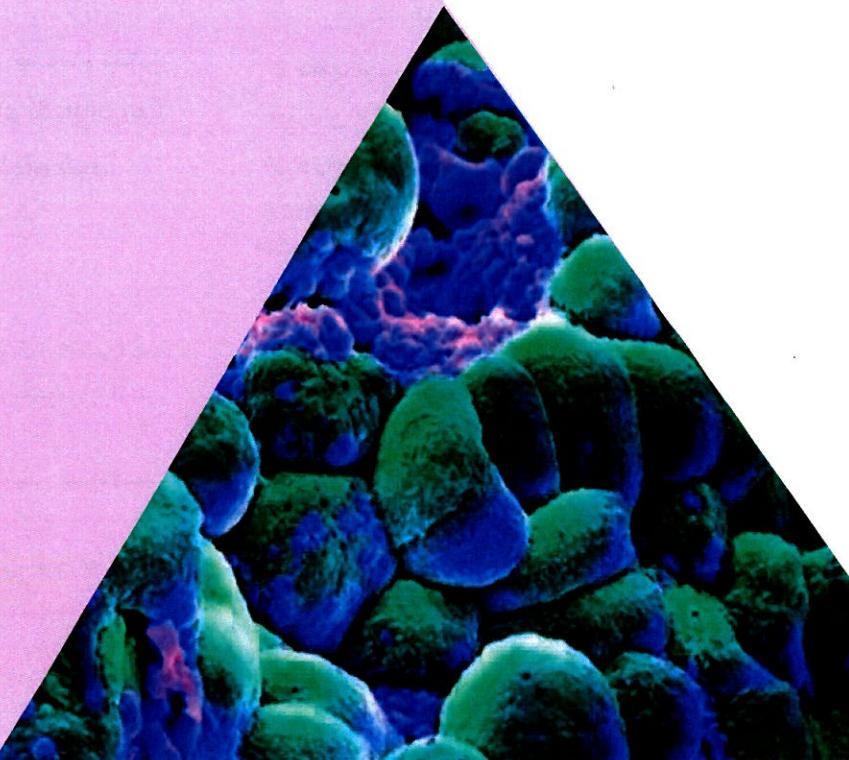
☞ نکته مهم: اینکه مشاهده پلئومورفیسم هسته‌ای، تهاجم عروقی و تهاجم به کپسول هیچکدام معیار بدخیمی ذبوده و در برخی از ضایعات خوش‌خیم نیز دیده می‌شود. تشخیص بدخیمی هنوزرا با متأسناً به غدد لنفاوی منطقه‌ای یا مناطق دوردست (کبد، ریه و استخوان...) مطرح می‌شود.



دستگاه گوارش

و حفره دهان

فصل هشتم



# دستگاه گوارش و حفره دهان

**بررسی مورفولوژی اریتروپلاکی و لکوبلاکی:**  
هایپرکراتوز، اپیتیلیوم مخاطی ضخیم (آکاتنوز)، به صورت منظم تا دیسپلازی واضح (بلئومورفیسم هسته‌ای و سلولی و فقدان بلوغ طبیعی)، گاه ادغام با کارسینوم درجا شدیدترین تغیرات دیسپلازی در اریتروپلاکی دیده می‌شود. در موارد افزایش دیسپلازی، ارتشاح التهابی شامل لنفوسيت و ماکروفاز در زیر ضایعه وجود دارد.

## کارسینوم سنگفرشی (SCC) حفره دهان

شایع‌ترین بدخیمی حفره دهانی بوده و عمدتاً در افراد مسن دیده می‌شود.

- اغلب با بقای طولانی کمتر همراه است (به دلیل تشخیص در مراحل پیشرفته‌تر)
- تومورهای اولیه متعدد (همزمان یا غیرهمزمان) شایع هستند (Field Cancerization)
- پاتوژن: دو گروه:
  - ۱. مواجهه با کارسینوژن (الکل و تباکو به خصوص جویدنی)
  - ۲. مرتبط با HPV پرخطر (عمدها HPV16): اغلب در گیری روزه یا قاعده زبان، جهش مولکولار کمتر، اغلب با بیان بیش از حد P16

**نکته:** تومورهای مرتبط با HPV پروگنوز بهتری نسبت به تومورهای HPV منفی دارند.

در بررسی ماکروسکوپی: ضایعات اولیه شبیه لوکوبلاکی (پلاک برجسته، سفت و مروارید مانند یا افزایش ضخامت مخاطی خشن و نامنظم) بوده و سپس به صورت ضایعه بزرگ زخمی و برجسته با حدود سفت و نامنظم دیده می‌شود.

شایع‌ترین محل‌ها: سطح ونترال زبان، لب تحتانی، کام نرم و لثه.

**در بررسی میکروسکوپی:** SCC با تمايز متوسط تا خوب (از نوبلاسم‌های کراتینیزه خوب تمايز یافته) تا اشکال آنапلاستیک و گاهًا سارکوماتوئید دیده می‌شود.

شایع‌ترین محل متاستاز گره‌های لنفاوی گردندی است.

## عفونت هرپس

عمدها HSV-1، عامل استوماتیت هرپسی، کراتوکوژنیکتیویت و ازوفارشیت و HSV-2 عامل هرپس تناسلی (اورترا و آنورکتال) می‌باشد.

در بررسی بافت‌شناسی، وزیکول‌ها به صورت کانون‌های ایترنا اپی‌تیلیالی، ادم بین سلولی و درون سلولی مشخص می‌شوند. سلول‌های آلوده، انکلوزیون‌های ویروسی اسیدوفیل داخل هسته‌ای (اجسام گودای تیپ A) را نشان می‌دهند که گاه چند سلول درهم ادغام شده و پلی‌کاریون چند هسته‌ای ایجاد می‌کنند.

با تست Tzanck، می‌توان در گستره‌های مایع تاولی به جستجوی سلول‌های حاوی انکلوزیون پرداخت.

## لوكوبلاکي

لکه یا پلاک سفید رنگ مخاطی با حدود مشخص است که به علت افزایش ضخامت اپیتیلیوم یا هایپرکراتوز ایجاد می‌شود.

براساس تعریف WHO، این پلاک تراشیده نمی‌شود و برای ضایعات سفید رنگ دیگر مثل کاندیدیاز یا لیکن پلان استفاده نمی‌شود و فقدان هر گونه عامل شناخته شده است.

۵ تا ۲۵ درصد از موارد لوكوبلاکی دارای دیسپلازی هستند و ممکن است به سمت SCC بروند. بنابراین باید تمام لوكوبلاکی‌ها پیش بدهیم در نظر گرفته شده و بیوپسی انجام شود.

مبحث لوکوبلاکی مویی از راینر ۲۰۱۸ حذف شده است.

## اریتروپلاکی

ضایعاتی با حدود نامشخص، قرمز رنگ با سطح گرانولار (مخملی) که مسطح یا برجسته بوده و همواره دیسپلازی شدید اپی‌تیلیومی را نشان می‌دهند.

اریتروپلاکی با خطر بیشتری برای تبدیل شدن به بدخیمی همراه است (نسبت به لوكوبلاکی) (بیش از ۵۰٪ بدخیم می‌شوند).

شایع‌ترین عامل خطر برای لوكوبلاکی و اریتروپلاکی، مصرف تباکو است.



**نکته:** میان تومورهایی که غالباً اپیتیال یا غالباً مزانشیمی باشد، تفاوتی در رفتار بیولوژیک وجود ندارد.

### ◆ تومور وارتین = سیستادنولنفوم

(پاپیلری سیستادنوما لنفوماتوزوم):

فقط در غده پاروتید دیده می‌شود. در ۵۰٪ موارد سابقه رادیوتراپی در بیمار وجود دارد.

در بررسی ماکروسکوپی، توده‌ای گرد تا بیضی کوچک و کپسول دار دارای شکاف‌ها یا کیست‌هایی در زمینه دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌های اپیتیالی دو لایه مفروش کننده شکاف‌ها و کیست‌ها بوده و در استرومای زیر آن تجمعات لنفوئید با تشکیل مرکز زایگر دیده می‌شود.

مبحث تومور وارتین در رابینز ۲۰۱۸ حذف شده است جهت اهمیت مطالب در سال‌های گذشته در کتاب حفظ شده است.

### ◆ کارسینوم موكواپي در موئيد:

شایع‌ترین تومور بدخیم اولیه غده بزاوی است و عمدتاً پاروتید را درگیر می‌کند. در سایر غدد به ویژه غدد بزاوی هم شایع است. مورفولوژی: ترکیب سلول‌های سنگفرشی، متزاح موكوس و سلول‌های بینایینی به صورت طناب، صفحات یا کیست است. تومور با حدود مشخص اما فاقد کپسول است.

## اختلالات مری

### ازوفاژیت

#### ۱) ازو فاژیت عفونی: باکتری، قارچ و ویروس

- **قاچی:** شایع‌ترین آن کاندیدا است  
مورفولوژی: غشای کاذب سفید - خاکستری متشکل از هایفای قارچی متراکم در هم بافته شده و سلول‌های التهابی که مخاط مری را می‌پوشانند

- **ویدرسی:** نمای اندوسکوپی مشخص CMV: ضایعه زخمی Punched out. میکروسکوپی: سلول‌های بزرگ با انکلیوزیون هسته‌ای و سیتوپلاسمی در اپیتیالیوم، انوتیلیوم مویرگ و سلول‌های استرومای.

## پاتولوژی

**نکته:** درجه‌ی تمایز که با درجه‌ی نسبی کراتینیزاسیون تعیین می‌شود الزام با رفتار بیولوژیک مرتبط نمی‌باشد.

### بیماری‌های غده بزاوی

#### تومورهای غده بزاوی

شایع‌ترین محل درگیری، غده پاروتید (۶۵ تا ۸۰٪ تومورها) و سپس تحت فکی و زیر زبانی و غدد بزاوی فرعی است. ۱۵ تا ۳۰٪ درصد تومورهای پاروتید بدخیم هستند، در حالی که ۷۰ تا ۹۰٪ تومورهای ساب لینگوال، بدخیم هستند. بدخیم بودن تومور غده بزاوی با اندازه غدد نسبت معکوس دارد.

#### آدنوم پلئومورفیک: (Benign mixed tumor)

شایع‌ترین تومور خوش خیم غده بزاوی است. تومور شامل ضایعه‌ای کپسول دار با حدود مشخص و رشد آهسته بدون درد و متحرک است که در غده پاروتید شایع بوده، موجب تورم بدون درد در زاویه فکی می‌شود. توموری خوش خیم به صورت مخلوطی از عناصر با تمایز اپیتیالی و مزانشیمی است.

کارسینومی که از آدنوم پلئومورفیک ایجاد می‌شود به نام Carcinoma ex mixed tumor malignant pleomorphic adenoma تمايز يافته است و از مهاجم‌ترین نئوپلاسم‌های بدخیم محسوب می‌شود.

**ماکروسکوپی:** توده گرد با حدود کاملاً مشخص، اغلب کپسول دار، سطح برش سفید - خاکستری حاوی مناطق شفاف آبی کمرنگ (میگزوئید و کندروئید) می‌باشد.

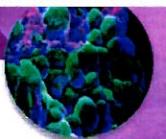
#### بررسی میکروسکوپی: مشخصه آدنوم

#### پلئومورفیک، هتلرهن بودن آن است، تومور از

#### دومز تشکیل شده است:

۱. **جزء اپیتیالی،** متشکل از سلول‌های داکتال ( مجرایی ) یا میوپاپیتیال مکعبی تا دوکی می‌باشد که تشکیل آسینی، توبول، ترابکولا و صفحه (sheet) می‌دهد.

۲. **هز مزانشیمی یا هز استرومای** که معمولاً بافت میگزوئید سست، حاوی جزایر کندروئید و ندرتاً استخوانی می‌باشد.



## مری SCC

ریسک فاکتورهای SCC: تنباقو- الكل-فسفر- مواد سوزاننده- آشالازی- سندروم پلامر ویلسون- نوشیدنی داغ- رادیاسیون قبلی. برخلاف آذنوكارسینومها که معمولاً در دیستال مری ایجاد می‌شوند، ۵۰٪ از موارد SCC در یک سوم میانی مری روی می‌دهند. شروع SCC به صورت دیسپلازی سنگفرشی *insitu* است. تومورهای عالمت‌دار در زمان تشخیص به دیواره مری تهاجم کرده‌اند. ندول‌های توموری داخل جداری به دلیل شبکه لنفاوی زیر مخاطی غنی رخ می‌دهند.

در بروزی میکروسکوپی: خصوصیات SCC مشابه دیگر ارگان‌ها را دارد (اکثراً با تمایز خوب تا متوسط)

## ◆ آذنوكارسینوم مری

معمولاً پیش‌ساز آن مری بارت و GERD طول کشیده است و شدت دیسپلازی مهمترین محیاً پیشرفت به سمت بدفیمی است. بنابراین احتمال بدخیمی در دیسپلازی شدید (با گرید بالا) بیش از دیسپلازی خفیف است.

طبق بررسی‌های مولکولار: پیشرفت مری بارت به آذنوكارسینوم طی دوره‌ی طولانی از طریق تغییرات اکتسابی گام به گام ژنتیکی و ابی ژنتیکی روی می‌دهد.

در بروزی ماکروسکوپی: در ضایعه زودرس لکه‌ی صاف یا برجسته‌ی مخاطی و در ضایعات مزمون‌تر تسوده‌ی بزرگ اگزوفیتیک، رخمی و تهاجمی مشاهده می‌شود.

در بروزی میکروسکوپی: معمولاً مری بارت (متاپلازی روده‌ای) در مجاورت تومور دیده می‌شود. ساختمان‌های غددی مفروش از اپی‌تیلیوم موسینوس (مترشح موسین) دیده می‌شود.

در بروزی بافت شناسی ازو فاژیت ناشی از ریفلکس (GERD)، سه فصوصیت دیده می‌شود (همه).

۱. ارتضاح ائوزینوفیل در مخاط با یا بدون نوتروفیل (نوتروفیل نشانه‌ی آسیب شدیدتر است)

۲. هیبریلازی لایه بازال (بیش از ۲۰٪ ضخامت پوشش سطحی اپی‌تیلیال)

۳. طویل شدن پایپلاهای لامیناپروپریا

عارض مهم: ایجاد مری بارت که پیش‌ساز آذنوكارسینوم مری است.

نمای آذنوسکوپی: پرخونی یا قرمزی مخاط

نکته: شدت علائم با درجه‌ی آسیب بافتی ارتباط نداشته.

## مری بارت

جایگزینی مخاط طبیعی سنگفرشی دیستال مری با اپی‌تیلیوم استوانه‌ای متاپلاستیک روده‌ای حاوی سلول گابلت (متاپلازی روده‌ای) می‌باشد.

در بروزی آذنوسکوپیک: مری بارت به صورت زبانه‌ها یا لکه‌های قرمز مخلملی در بین مخاط سنگفرشی صاف و رنگ پریده مری و مخاط برجسته و قمه‌ای معده دیده می‌شود.

لازم‌های تشخیص بارت: نمای آذنوسکوپی + اثبات بافت شناسی

خصوصیت مری بارت و مشخصه‌ی متاپلازی روده‌ای مشاهده سلول‌های گابلت است که جایگزین بافت سنگفرشی می‌شوند و به صورت سلول‌های حاوی واکوئل واضح موسینی در سیتوپلاسم دیده می‌شوند.

بیشترین اهمیت بالینی مری بارت، خطر ایجاد آذنوكارسینوم مری است (مری بارت  $\rightarrow$  دیسپلازی  $\rightarrow$  آذنوكارسینوم دیسپلازی مری یک ضایعه پیش تهاجمی که در حدود ۱٪ افراد دارای مری بارت رخ می‌دهد و خطر آذنوكارسینوم مری افزایش می‌یابد).

## اختلالات معده

### گاستریت حاد و گاستروپاتی

گاستریت در نتیجه وقوع آسیب مخاطری رخ می‌دهد. اگر ارتشام نوتروفیل وجود داشته باشد به آن گاستریت هاد گفته می‌شود. زمانی که آسیب سلولی و دزنازیون وجود داشته اما سلول‌های التهابی اندی یا غایب باشند، گاستروپاتی گفته می‌شود.

**مهمترین علل آن عبارتست از:**

۱. NSAIDS
۲. آسیب به مخاط معده در بیماران اورمیک
۳. آلوگی به H.Pylori
۴. کاهش ترشح موسین و بی‌کربنات
۵. هیپوکسمی و کاهش انتقال اکسیژن
۶. خوردن مواد شیمیایی (اسید یا باز)، الکل، صفراء
۷. کموترابی

در بافت شناسی، در موارد **ففید ادم** و احتقان عروقی و پوشش سطحی سالم اما هایپرپلازی فوئولار دیده می‌شود. در موارد **شدید** به طور هم‌زمان خوردگی (erosion) و خونریزی مخاطی نیز دیده می‌شود. حضور نوتروفیل غیرطبیعی است و نشانه‌ی گاستریت یا التهاب فعال است.

- حضور هم‌زمان خونریزی و erosion: گاستریت اروزیو خونریزی دهنده گفته می‌شود.

### بیماری مخاطی مرتبه با استرس (زخم‌های استرسی)

شامل:

- در بیماران بسیار بدحال، شوک، سپسیس، ترومای شدید: Stress ulcer
- سوختگی یا ترومای شدید: Curling ulcer
- بیماری داخل جمجمه‌ای: Cushing ulcer
- علت: ایسکمی موضعی و کاهش خونرسانی و افزایش ترشح اسید

**مورفولوژی:** اروزیون سطحی و کم عمق تا زخم‌های عمیق.

**تفاوت زخم‌های استرسی با زخم پیتیک:**

گرد، حدود مشخص، کمتر از 1cm، قاعده سیاه-قهوه‌ای، اغلب در هر جای معده و متعدد، مخاط مجاور طبیعی، فقدان اسکار و ضخیم شدگی عروق خونی که در زخم پیتیک مزمن رخ می‌دهد.

### گاستریت مزمن

التهاب مزمن مفاط است که نهایتاً منجر به آتروفری مفاط و متاپلازی اپی‌تلیوم فواهد شد.

**(۱) گاستریت ناشی از عفونت H. Pylori:**

مهمنترین عامل اتیولوژیک گاستریت مزمن عفونت مزمن با هلیکوبکتریپلوری است که به دو صورت گاستریت ایجاد می‌کند:

- **اغلب گاستریت آنتروم:** همراه با افزایش ترشح اسید (هایپرکلریدی) و بیماری زخم پیتیک در معده یا دئودنوم
- پیشرفت عفونت و درگیری فوندوسل و بادی: کاهش ترشح اسید، هایپرگاسترینی، خطر متاپلازی روده‌ای و آدنوکارسینوم روده

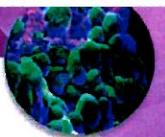
### مورفولوژی:

- ارگانیسم در داخل موکوس سطحی روی سلول‌های پوششی سطحی و گردن غدد
- ارتashان التهابی شامل نوتروفیل، پلاسماسل، لنفوسيت و ماکروفاز در لامینا پپریتاری سطحی
- تجمعات لنفوئیدی با مرکز زایگر (مرتبط با MALT و خطر لنفوم)
- متاپلازی روده‌ای (حضور سلول‌های گابلت و سلول‌های استوانه‌ای جذبی) که خطر آدنوکارسینوم معده را افزایش می‌دهد.

**نکته:** هلیکوبکتر با القاء تکثیر بافت لنفوئید در مخاط می‌تواند به عنوان پیش‌ساز لنفوم MALT معده باشد.

در گاستریت مزمن هیپرکلریدی (ونه آکلریدی) وجود دارد و سطح گاسترین معمولاً طبیعی یا کمی افزایش یافته است.

**نکته:** H.pylori در مناطق متاپلازی روده‌ای، مخاط تنه معده مترشح اسید و پوشش دئودنوم یافت نمی‌شود، بنابراین بیوپسی آنتروم ترجیح داده می‌شود (تمایل به اپیتلیوم فوئولار)



## دستگاه گوارش و حفره دهان (فصل ۸)

.۲. NSAID: عامل اصلی PU در افرادی که عفونت هلیکوباتریلوری ندارند می‌باشد.

سندرم زولینگر الیسون (گاسترینوما): زخم‌های متعدد در معده دئودنوم و حتی ژنوم، به دلیل ترشح فراوان گاسترین از تومور.

### عوامل همراه در ایجاد زخم:

- ✓ سیگار (با ایجاد ایسکمی در مخاط)
- ✓ کورتیکواستروئید با وز بala
- ✓ احتمالاً تیپ شخصی و استرس روحی

**پاتوژن اصلی PUD:** افزایش میزان اسید معده

مورفولوژی زخم پیتیک: پیتیک اولسر کلاسیک ضایعه‌ای Panched out با حدود واضح است و قاعده این زخم‌ها صاف و تمیز است. از بافت گرانولاسیون غنی از عروق تشکیل شده است.

زخم پیتیک پروگزیمال دئودنوم نسبت به معده ۴ برابر شایعتر است.

زخم‌های دئودنوم معمولاً در دیواره قدامی دئودنوم و نزدیک دریچه پیلور بوده و زخم‌های معده معمولاً در محل تلاقی آنتر و تنه معده قرار دارند.

### در کل عوارض گاستریت مزمن:

- ۱- زخم پیتیک
- ۲- آتروفی مخاطی و متاپلازی روده‌ای  $\leftarrow$  دیسپلازی  $\leftarrow$  آدنوکارسینوم دیسپلازی: یک ضایعه in situ (قبل از مهاجم) به صورت تغییر شکل، اندازه و نظم اپیتلیوم دارای هسته‌های بزرگ، هایپرکروم و کروماتین خشن.

## تومورهای معده

### پولیپ معده

(۱) **پولیپ هیپرپلاستیک و التهابی:** ۸۵ - ۸۰٪ (شایعترین) پولیپ‌های معده را شامل می‌شود با گاستریت مزمن مرتبط بوده و احتمالاً یک پاسخ ترمیمی و واکنش شدید به آسیب مزمن مخاطی است. ضایعات مفروش از اپیتلیوم هیپرپلاستیک و دارای استرومای اداماتوی ملتهب می‌باشند.

**پولیپ‌های بزرگتر از ۱.۵cm با افزایش فطر دیسپلازی و ضایعه insitu همراهی دارند.**

### ۲) گاستریت اتوایمیون

برخلاف H.Pylori معمولاً آنتر در گیر نهی شود و منجر به القای هیپرگاسترینی می‌شود. **مشخصه آن عبارت است از:**

۱. کاهش سطح سرمی پیسینوژن I
۲. کمبود ویتامین B12 منجر به آنمی پرنیشیوز و علائم عصبی می‌شود (آنمی مگالوبالاستیک)
۳. نقص در ترشح اسید معده (آکلریدی)
۴. هیپرپلازی سلول‌های اندوکرین در ناحیه آنتر (سلول‌های G تولید کننده گاسترین)
۵. آنتی بادی علیه سلول‌های پاریتال و فاکتور داخلی در ترشحات معده و در سرم پاتوژن: فقدان سلول‌های پاریتال با واسطه اینمی منجر به کاهش تولید اسید و فاکتور داخلی می‌شود.

### نمای بافت شناسی:

۱. آتروفی منتشر (نازک شدن مخاط) مخاط اکسینتیک (تولید کننده اسید) در تنه و فوندوس و از بین رفتن چین‌های مخاطی
۲. ارتشاح لنفوسيت، ماکروفاز و پلاسماسل (نوتروفیل برجسته نیست)

۳. واکنش التهابی عمقی (برخلاف گاستریت H.pylori در لامینا پرپریا)

۴. از بین رفتن سلول‌های اصلی و پاریتال
۵. متاپلازی روده‌ای

**نکته:** آسیب آنتروم و کارديا وجود نداشته یا خفيف است.

### بیماری زخم پیتیک (peptic ulcer)

ضایعه مزمن و راجعه اغلب در افراد مسن و در نتیجه‌ی گاستریت مزمن است. ۹۸٪ آنها در قسمت اول دئودنوم یا آنتروم معده وجود دارد.

### علل

در چه افرادی شایعتر است: در سیروز الکلی، COPD، هیپرپاراتیروئیدی و CRF (نارسایی مزمن کلیه). علل اصلی:

۱. هلیکوباتریلوری: مهمترین عامل PU می‌باشد که در ۹۰-۷۰٪ مبتلایان به زخم دئودنوم و ۷۰٪ بیماران مبتلا به زخم معده وجود دارد.

## آدنوکارسینوم معده

**عوامل فطر اصلی:** عفونت *H.pylori* آتروفی مخاطی و متاپلازی روده‌ای، ویروس EBV (۱۰٪ موارد)

**موتاپاسیون‌های انتیگنی:** چهش ژن CDH1 (کدکننده E-کادھرین) در کارسینوم نوع منتشر / چهش ژن APC در FAP (خطر آدنوکارسینوم نوع روده‌ای) / در انواع تک گیر روده‌ای: چهش بتاکاتین، P53 و عدم تعادل میکروستلاست

دارای دو الگوی مورفولوژیک هستند: روده‌ای و منتشر (به جدول مراجعه شود)

**نکته:** عاملی که بیشترین تاثیر در پروگنوza دارد، عمق تهاجم و گسترش به غدد لنفاوی و متاستاز دوردست در زمان تشفیض است.

(۲) پولیپ‌های غدد فوندیک: در فوندوس و تنہ رخ می‌دهد. ممکن است به صورت منفرد و یا متعدد در زمینه پولیپوز آدنوماتوز فامیلی (FAP) رخ دهد. مشکل از غدد کیستیک و نامنظم دیلاته از نوع غدد مسلمه معده بوده که بوسیله‌ای سلول‌های اصلی (chief) و پریتال پوشیده شده‌اند. مرتبط با مصرف PPIs می‌باشند و خطر بدخیمی را افزایش نمی‌دهند.

**آدنوم معده:** ۱۰٪ پولیپ‌های معده را شامل می‌شود و در زمینه گاستریت مزمن به همراه آتروفی و متاپلازی روده‌ای ایجاد می‌شود.

**خطر آدنوکارسینوم** با توجه به اندازه پولیپ (<2cm) افزایش می‌یابد. در بررسی مورفولوژی تمام آدنوم‌های گوارشی دیسپلازی دیده می‌شود (درجه بالا یا پایین). خطر بدخیمی در آدنوم‌های معده بیشتر از آدنوم‌های کولون است.

کارسینوم منتشر	کارسینوم روده‌ای	نمای ماکروسکوپی
<p>رشد ارتشاری با ایجاد یک واکنش دسموپلاستیک که منجر به سفت شدن دیواره معده و صاف شدن منتشر چین‌ها می‌شود (شیوه leather bottle). به این ظاهر لینیتیس پلاستیک گفته می‌شود.</p> <p>آدنوکارسینوم منتشر معده با <i>E-Cadherin</i> مرتبط است</p>	<p>اگروفیتیک، بزرگ و حجمی تومور زخمی</p>	<p>نمای ماکروسکوپی</p>
<p>سلول‌های حاوی واکوئل‌های موسینی بزرگ در سیتوپلاسم که با به حاشیه راندن هسته منجر به <i>signet ring cell</i> می‌شود. سلول‌ها به صورت تک تک یا کلاستر کوھک به مخاط و جدار معده نفوذ می‌کنند (با طرح (شد ازتساهی))</p>	<p>تشکیل ساختمان‌های غددی مشابه آدنوکارسینوم مری و کولون / سلول‌های بدخیم حاوی واکوئل‌های موسینی هستند. گاه موسین داخل لومون غدد</p>	<p>مشخصات میکروسکوپی</p>



**کنکته:** در نوزادان پسر شایعتر بوده اما در جنس مونث شدیدتر است.  
**ظاهر:** عدم دفع مکونیوم بالا قابل بعد از تولد و در ادامه یبوست های انسدادی.

در بررسی میکروسکوپی : فقدان سلول های آگانگلیونی در لایه عضلانی و زیر مخاط ناحیه درگیر دیده می شود که جهت تشخیص لازم است. **قطعه مبتلا ظاهر طبیعی یا منقیض داشته و متسع نیست، بلکه قسمت فوقانی آن که عصب دهی طبیعی دارد اتساع می یابد.** (اتساع قسمت پروگریمال)

## بیماری ایسکمیک روده (آسیب روده در اثر کاهش خونرسانی عروقی)

شامل:

۱. انفارکتوس مخاطی که از عضله مخاطی (موسکولاریس موکوزا) عبور نمی کند.
۲. انفارکتوس مورال (درگیری مخاط و زیر مخاط) و انفارکتوس ترانس مورال (تمام ۳ لایه جداری)
- انفارکتوس مخاطی و مورال اغلب ثانویه به کاهش خونرسانی حاد یا مزمن
- انفارکتوس ترانس مورال اغلب نتیجه انسداد حاد عروقی

**علل مهم:** آترواسکلروز، آنوریسم آئورت، شرایط انعقاد پذیری بالا، مصرف OCP، آمبولی، نارسایی قلبی، شوک و ... / عمدتاً افراد مسن با سابقه بیماری قلبی - عروقی

پاتولوژی: به دنبال ایسکمی:

۱. آسیب های پوکسیک اولیه (آسیب خفیفتر)
۲. آسیب در نتیجه خونرسانی مجدد (شدیدتر)

**مناطق هسسas تر به ایسکمی:** خم طحالی، کولون سیگموئید و رکتوم.

## تومور استروم ال گوارشی (GIST)

- شایعترین تومور مزانشیمی شکم است.
- بیش از ۵۰٪ موارد GIST در معده رخ می دهد (شایعترین محل گوارشی)

### نمای بافت شناسی

۱. به صورت یک توده **(ایزوفاکٹری گوشته)** با حدود مشخص و منفرد
۲. حاوی سلول های دوکی کشیده نازک یا سلول های اپیتلیوئید چاق هستند
۳. مهمترین مارکر تشخیصی **(CD117)** KIT است.  
(بوسیله ایمنوهیستوشیمی)

منشأ GIST: سلول های بینابینی Kajal یا

تغییر ژنتیکی (مهم):

۱. شایع ترین جهش تیروزین کیناز KIT (75-85%)
۲. جهش PDGFRA (۸٪ / ۴٪ موارد بدون جهش KIT)
۳. جهش SDH (سوکسینات دهیدروژناز) در سایر موارد فاقد جهش های ۱ ، ۲ ، ۳

پروگنووز:

- GIST های معده نسبتاً کمتر مهاجم هستند (محل **تومور** اهمیت دارد)

- مهمترین عامل خطر عود و متاستاز  $\leftarrow$  **سایز تومور و میتوز**:  
میتوز بالا و سایز  $> 10\text{cm}$  خطر بالاتر

## روده کوچک و بزرگ

### بیماری هیرشپرونگ (مگاکولون مادرزادی)

نقص مادرزادی که به دنبال توقف مهاجرت سلول های مشتق از neural crest به سمت رکتوم ایجاد می شود. بنابراین یک قطعه آگانگلیونیک ایجاد می شود که قادر شبکه زیر مخاط مایسner و میانتریک اوریاخ است. (مشابه آشالازی البته بدون وجود التهاب)

نام دیگر بیماری: مگاکولون مادرزادی آگانگلیونیک عمدتاً رکتوم و سیگموئید آگانگلیونیک هستند. اما در ۲۰٪ موارد قطعه طولانی تر و ندرتاً تمام کولون مبتلا می شوند.

از نظر ژنتیکی در ۵۰٪ جهش در ژن **RET** (گیرنده تیروزین کینازی) وجود دارد.

### ◆ سالموتلا:

گونه‌های مختلفی چون سالمونولا تیفی موریوم، سالمونلا انتریتیدیس،  
زخم‌های مخاطی موضعی در ایلئوم و کولون ایجاد می‌کنند.

درگیری ایلئوم نشانه تهابم به پلاک پید است که منجر به هپرتروفی این پلاک‌ها در انتهای ایلئوم به صورت برجستگی‌ها تا قطر 8cm می‌شود.  
ریزش مخاطی زخم‌های بیضی شکل در جهت محور طولی ایلئوم ایجاد می‌کند.  
- سالمونلاتیفی و پاراتیفی به دلیل انتشار عروق لنفاوی موجب هایپرپلازی واکنشی غدد لنفاوی نامیه‌ای می‌شوند.  
کانون‌هایی از نکروز به همراه تجمعات ماکروفازی در پارانشیم کبد، مغز استخوان و غدد لنفاوی دیده می‌شود که به آن ندول‌های تیفوئید می‌گویند.

### ◆ شیگلا:

در کولون دیستال سبب التهاب حاد مخاطی و اروزیون می‌شود. در کولون چپ غالب‌تر است.

مورفولوژی در موارد شدید: مخاط رخمی و همورازیک، گاه غشای کاذب، زخم‌های آفت مانند، احتمال اشتباه شده با IBD

### ◆ کمپیلو باکتر ژرونی:

سبب درگیری روده کوچک، آپاندیس و کولون شده و اروزیون (زخم‌های) سطحی متعدد، التهاب مخاطی و اگزودا تولید می‌کند.

### ◆ ویریوکلرا:

روده کوچک بهویژه نواحی پروگریمال را گرفتار می‌کند. مخاطات سالم بوده، کریپت‌ها خالی از موکوس خواهند بود. مکانیسم بیماری‌زایی، انتروتوکسین، بدون تهاجم مخاطی می‌باشد.

### مورفولوژی:

- در بررسی ماکروسکوپی: گسترش بیماری به صورت سگمنتال (قطعه قطعه)، مخاط رخمی و خونریزی دهنده، جدار روده ضخیم و اداماتو. در نوع شدید خونریزی و نکروز گسترده مخاط و زیر مخاط
- آسیب در ترومبوуз حاد شربانی و انفارکتوس ترانس هووال شدیدتر و مشخص‌تر است.
- بررسی میکروسکوپی: آتروفی یا ریزش مخاط سطحی، تکثیر کریپت‌ها، ارتشاح نوتروفیل در ایسکمی حاد
- اسکار فیروزه لامیناپروپریا و تنگی و آتروفی در ایسکمی مزمن
- احتمال سوار شدن عفونت باکتریایی در مرحله حاد ← تشکیل غشای کاذب و شبیه عفونت کلستریدیوم دیفیسیل.

### گاستروانتریت

### گاستروانتریت باکتریال

: E.coli

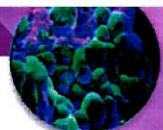
(۱) **Entrotoxigenic E.coli (ETEC)** مشابه ویریو بوده توکسین شبکه کلرا تولید می‌کند و روده کوچک درگیر می‌شود. مخاط دست نخورده است و کریپت‌ها از موکوس تخلیه می‌شوند.

(۲) **Entropathogenic E.coli (EPEC)** روده کوچک را مبتلا کرده و پرزها را محو می‌کند. مکانیسم بیماری‌زایی، اتصال و صاف شدن پرزها می‌باشد اما تهاجم وجود ندارد.

(۳) **Entroinvasive E.Coli (EIEC)** روده کوچک را مبتلا کرده به سلول‌های اپی‌تیال روده تهاجم می‌کند و نمای بافت‌شناسی مشابه شیگلا، یرسینیا، کامپیلوباکتر ایجاد می‌کند.

(۴) **Entroaggregative E.coli (EAEC)** کولون گرفتار شده. (۵) **Enterohemorrhagic E.Coli (EHEC)** به صورت سروتیپ‌های H7: O157: H7 و غیر O157: H7 تقسیم بندی می‌شوند.

هر دو سروتیپ توکسین شبکه شیگلا تولید می‌کنند و منجر به اسهال خونی می‌شوند.



## ۲) زیاردیا لامبیا

از پرتوزوآهای روده‌ای است که به مخاط روده کوچک متصل می‌شود اما تهاجم نشان نمی‌دهد. در بررسی **موفولوژی** روده کوچک، از حالت طبیعی تا پهن شدگی کامل پرزاها (blunting) همراه با ارتضای التهابی مختلط در لامیناپروپریا را نشان می‌دهد. بیان آنزیم‌های brush border سطح روده مثل لاکتاز را کاهش می‌دهد.

اشرشیاکلی، یرسینیا، سالمونلا، شیگلا و کمیلوباکتر، **کولیت هاد فود محدود شونده** ایجاد می‌کنند که یافته‌های بافت شناسی آن شامل:

۱. ارتضای نوتروفیلی شدید به اپی‌تیلیوم و لامینا پروپریا
۲. التهاب کربیتی (ارتضای نوتروفیلی کربیت‌ها)
۳. آبسه‌های کربیتی (تحجم نوتروفیل‌داخل لومن کربیت‌ها)

**نکته:** برخلاف IBD سافتار کربیت حفظ می‌شود.

## سندرم‌های سوء جذب

### عدم تحمل لاکتوز (Lactose intolerance)

از ناقص اختصاصی در جذب مخاطی است و به علت کمبود آنزیم دی‌ساکاریداز (لاکتاز) می‌باشد که به صورت اکتسابی در بزرگسالان و مادرزادی در شیرخواران دیده می‌شود که منجر به عدم تحمل شیر و اسهال اسموتیک می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: مخاط روده طبیعی است و هیچ ناهنجاری مخاطی دیده نمی‌شود.

تشخیص با اندازه‌گیری سطح هیدروژن تنفسی انجام می‌شود که نشان دهنده رشد بیش از حد باکتری‌ها به علت کربوهیدرات بالای داخل مجاری است.

### کلستریدیوم دیفیسیل (عامل کولیت یا اسهال مرتب با آنتی‌بیوتیک):

یک ارگانیسم طبیعی روده است. اما بعد از مصرف آنتی‌بیوتیک، سوش‌های مولد سیتوکسین رشد یافته و **کولیت سودومembrانو (غشای کاذب)** ایجاد می‌گردد.

غشای کاذب لایه‌ای چسبنده از سلول‌های التهابی و بقایای سلولی در محل آسیب مخاطی کولون است. قسمت دیگر فاقد پوشش سطحی است و در لامیناپروپریا ارتضای شدید نوتروفیلی و گاه ترومیوز مویرگی دیده می‌شود. کربیت‌های متسع پر از اکزودای چرکی - موسینی نمای آتششانی ایجاد می‌کند.

### مايكوباكتريوم توبرکلوزيس

در پلاک پی بر انتهای ایلئوم و عدد لنفاوی رژیونال، التهاب مزمن و گرانولوم کازئینیه ایجاد می‌کند مکانیسم بیماری‌ای تهاجم است. علائم بیماری مشابه کرون می‌باشد.

## عفونت‌های پرتوزوآیی

### ۱) انتاموبا هیستولیتیکا

این تک یاخته با تهاجم به کربیت‌های کولون وارد زیرمختار شده سپس به اطراف گسترش می‌یابد و زخم‌های با گردان باریک و قاعده پهن (Flask - Shaped) ایجاد می‌کند. گاه ارتضای التهابی بسیار کمی در داخل زخم دیده می‌شود. **بقایای RBC**-ها در داخل سیتوپلاسم آمیب دیده می‌شود.

در کمبود APOB، سلول‌های اپی‌تیلیال قادر به خارج ساختن لیپید نبوده، در نتیجه انکلوزیون‌های واکوئله هاوی لیپید در سیتوپلاسم سلول‌های جذبی دیده می‌شود. اما مخاط از سایر جهات طبیعی است. باعث اسهال و استئاتوره در کودکی می‌شود. همچنین اختلال در لیپید غشایی وجود دارد و منجر به تغییر شکل گلیول‌های قرمز به صورت نمای فاردار (Spur Cell یا Acanthocytosis) می‌شود.



کولیت لنفوسيتی از نظر بافت شناسی شبیه کولیت کلائزی است ولی ضخامت لایه کلائز طبیعی است.

### بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)

در اکثر موارد روده باریک و کولون درگیر می‌شوند.  
شایع‌ترین یافته بافت شناسی آپیتوز ابی تلیال به خصوص در سلول‌های کریپت است.

### بیماری ویپل (WIP)

یک عفونت سیستمیک نادر است که توسط اکتینومیست گرم مثبت مقاوم به کشت به نام **تروفیما ویپل** ایجاد می‌شود. بیماری ارگان‌های مختلف بخصوص روده، مفاصل و CNS را گرفتار می‌کند گاه لنفادنوباتی و هیپرپیگماتانتاسیون نیز دیده می‌شود.

**در بررسی میکروسکوپی:** هالمارک ویپل، **ماکروفاژهای (فومی)** کف آلود PAS مثبت (پریودیک اسیدشیف) در لامیناپروپریا می‌باشد. نکته مهم اینکه التهاب وجود ندارد.

**درمان:** پاسخ به آنتی‌بیوتیک معمولاً فوری می‌باشد.  
**افتراق از مایکوباکتریوم آویوه** (که نمای مشابه به صورت ماکروفاژهای کف آلود PAS مثبت دارد) به وسیله‌ی **(نگ‌آمیدی) اسیدفاست** است که در مایکوباکتریوم مثبت است.  
در راینر ۲۰۱۸ این مطلب بیان نشده است.

### بیماری‌های التهابی روده (IBD)

- IBD: وضعیت مزمن ناشی از تعامل پیچیده میان **میکروبیوتی** و **سیستم ایمنی** میزبان در افراد مستعد از نظر **زنگ‌آمیدی** می‌باشد. منجر به فعل شدن نامتناسب اینمی مخاطی می‌گردد.
- نقش زنگ‌آمیدی در بیماری **کرون** واضح‌تر است (۵۰٪ از دوقلوهای منوزیگوت درگیر می‌شوند).

## انتروپاتی حساس به گلوتن یا اسپریو سلیاک یا بیماری سلیاک

- یک آنتروپاتی با واسطه اینمی در افراد مستعد از نظر زنگ‌آمیدی در اثر بلع غلات هاوی گلوتن (گندم، جو، چاودار) است.
- نقش سلول‌های T سل CD4 و CD8 مثبت در آسیب روده‌ای.
- پاسخ آنتی‌بادی با نقش تشخیصی؛ آنتی‌ترانس گلوتامیناز بافتی، آنتی گلیادین د‌آمیده و آنتی اندومیزیال
- **نکته:** افراد با آل‌های کلاس II HLA شامل **HLA-DQ2** و **HLA-DQ8** مستعد بیماری هستند.
- ارتباط یا همراهی سلیاک با سایر بیماری‌های خودایمن: دیابت، تیروئیدیت، شوگرن، درماتیت هرپتی فر، گاستریت و کولیت لنفوسيتی.
- سلیاک خاموش (silent): سرولوژی و بیوپسی مثبت (آتروفی پرزها)، بدون علائم
- سلیاک نهفته (latent): سرولوژی مثبت- بدون علائم یا آتروفی پرز در بیوپسی

**مورفولوژی:** نمونه بیوپسی قسمت دوم دئوندوم یا پروگزیمال زُزnom تشخیصی است

**تریاد اصلی:** ۱. لنفوسيت اینترالیپتلیال

۲. هایپرپلازی کریپت، ۳. آتروفی پرزها (ولوس)

سایر: افزایش لنفوسيت T، پلاسماسل، ماست سل و ائوزینوفیل در لامیناپروپریا

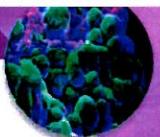
**نکته:** به دلیل نمای مورفولوژی غیراختصاصی که در بیماری‌های دیگر نیز دیده می‌شود، **ترکیب بافت شناسی و سرولوژی** لازم است.

خطر ابتلا به بدخیمی: لنفوم سلول T مرتبط با انتروپاتی و آدنوکارسینوم روده باریک (به ویژه در مقاومت به درمان)

### کولیت میکروسکوپی

شامل کولیت کلائزی و کولیت لنفوسيتی است

مشخصه کولیت کلائزی حضور لایه کلائز متراکم در ساب اپی‌تلیال، افزایش تعداد لنفوسيت‌های اپی‌تلیال و ارتشاج التهابی به لامینا پروپریا است.



## دستگاه گوارش و حفره دهان (فصل ۸)

بیماری کرون:

**گرانولوم غیرکاریوفیه:** شاه علامت بیماری کرون، در ۳۵٪ موارد، در هر لایه‌ای از دیواره روده، گاه در غدد لنفاوی مزانتریک (فقدان گرانولوم تشخیص کرون را رد نمی‌کند)

### کولیت اولسراتیو:

کولیت اولسروز همه‌واره (کتوه) را درگیر می‌کند و به صورت پیوسته به پروگزیمال گسترش می‌یابد. Skip lesion در مورد شدید پان کولیت ممکن است Backwash ileitis دیده شود اما در سایر موارد روده باریک طبیعی است.

در نمای ماقروسکوبی زخم‌های وسیع با قاعده پهن دیده شود. در ظاهر مخاط ارتیماتو و گرانولار است. مخاط بازسازی شده می‌تواند به داخل لومون روده بر جسته شود و ایجاد سودوپولیپ کند  
در موارد مزمن آتروفی مخاطی و از بین رفتن چین‌ها دیده شود  
برخلاف کرون افزایش ضخامت جداری وجود ندارد. سطح سروزی طبیعی است و تنگی روی نمی‌دهد. نمای بافت شناسی آن شبیه به کرون است (ارتشاج التهابی، آبسه‌ی کریپتی، به هم ریختگی ساختار کریپت و متاپلازی اپیتلیال) با این تفاوت که:

۱. التهاب محدود به مفاط و زیر مفاط است
۲. Skip lesion وجود ندارد
۳. گرانولوم وجود ندارد

بررسی ماقروسکوپی:

شایعترین محل درگیری در کرون، ترمینال ایلئوم، دریچه ایلئوسکال و سکوم است.

وجود Skip lesion مشخصه کرون است. (به صورت مناطق درگیر متعدد مجزا و با حدود کاملاً مشخص)

ضایعه اولیه در کرون اولسر آفتی شکل است که در نهایت به زخم‌های طویل و مارپیچی تبدیل می‌شود. سالم بودن مخاط بین ضایعات منجر به نمای Cobblestone می‌شود.

در بین چین‌های مخاطی فیشر دیده می‌شود که به عمق گسترش یافته (فیشرهای عمق) و موجب پروفوراسیون یا مجاری سینوسی می‌شود.

افزایش ضخامت دیواره در نتیجه ادم تمام ضخامت، التهاب، فیبروز زیر مخاطی و هیپرتروفی موسکولاریس پروپریا دیده می‌شود.

در مواردی که بیماری ترانس مورال است، چربی مزانتریک به اطراف لایه سروزه گسترش می‌یابد که به آن پابز (Creeping Fats) می‌گویند

عارضه‌ی مهم بیماری کرون: تنگی‌های فیبروزه، تشکیل فیستول بین لوبهای روده یا بین روده و مثانه، واژن، مقعد، پوست و پروفوراسیون و آبسه‌های پریتوئن

نمای بافت شناسی بیماری کرون به صورت خلاصه:

بیماری فعل:

۱. ارتشاج نوتروفیل در کریپت‌ها و آبسه‌های کریپتی
۲. زخم با حدفاصل مشخص بین مخاط سالم و زخمی

بیماری مزمن:

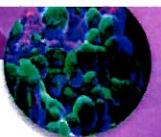
۱. به هم ریختگی ساختار مخاطی (به صورت کریپت‌های غیرموازی و به اشکال انشعبادر عجیب و غریب در می‌آیند)
۲. متاپلازی اپیتلیال (شکل غدد شبیه عدد آنر معده شده که به آن متاپلازی سودوپولیپیک نیز گفته می‌شود) و متاپلازی سلول پانت (در حالت عادی در کولون چپ وجود ندارد)

۳. آتروفی مخاطی با از دست رفتن کریپت‌ها



## جدول مقایسه‌ی کرون و کولیت اولسراتیو

کرون	کولیت اولسراتیو	
<b>خصوصیات ماکروسکوپیک</b>		
+	- (درگیری سرتاسری) و ممتد	مناطق سالم در بین مناطق مبتلا (lesion Skip)
ضخیم	نازک	دیواره روده
+	ناشایع	تنگی لومن (String sign)
ناشایع	شایع	توکسیک مگاکولون
+	-	نمای قله‌سنگی (Cobblestone) روده (محاط سالم در بین زخم‌ها که برجسته بظرمی‌رسد)
<b>خصوصیات میکروسکوپیک</b>		
از مخاط تا سروز (ترنسمورال)	محدود به مخاط و زیر مخاط (به جز مگاکولون توکسیک که تمام ضخامت جدار را درگیر می‌کند)	وسعت درگیری
عمیق و خطر و چاقو مانند	سطحی با پایه وسیع و پهن	زخم
+	-	(فمه‌های هارپیچ) (serpentine)
+	+	التهاب مخاط
+	+	آسese کربیتی (بوتوفیل در داخل کربیت)
واضح	کمتر	واکنش لنفوئید
(۳۵%) +	-	گرانولوم غیرکاربئیدی
شدید (در همه لایه‌ها)	خفیف یا (-)	فیبروز
(واضح) +	- با خفیف	سروزیت
+	-	(پیچش چربی مزانتر دور روده) Fat Creeping
+ (به علت درگیری کل جدار)	-	فیستول / سینوس / شقاق (Fissure)
+	+	بنظمی ساختار عدد
+	+	اتروپی مخاط
+	+	متاپلازی (مثل متاپلازی ناقص معده‌ای در روده)
شایع	(-)	عدم بعد از جراحی
(+) (درگیری روده کوچک)	(-)	سوء چذب چربی و ویتامین



نمای میکروسکوپی، به صورت پولیپ مشکل از ساختارهای غددی پوشیده از سلول‌های طبیعی پوششی است که به صورت شاخه شاخه در بین آنها عضله صاف، بافت همبندی و لامینا پوپریا قرار گرفته است. (نمای درفت کاچ) این پولیپ‌ها در روده باریک شایعتر هستند.

## پولیپ‌های گوارشی

### پولیپ هیبریدی‌پلاستیک

عمدها به صورت برجستگی‌های صاف و ندولار مخاطی ( $>5\text{mm}$ ) و در گولون چپ شایع هستند (به خصوص سن بالا)

**نکته:** هیچ بتانسیل بدخیمی ندارند.

### پولیپ‌های آدنوماتوز (آدنوما)

- پولیپ‌هایی که پیش‌ساز تعداد زیادی از آدنوکارسینوم‌های کولورکتال می‌باشند (اگرچه اکثر آدنومها به سمت آدنوکارسینوم نمی‌روند)
- مشخصه‌ی آدنومها وجود دیسپلازی اپی‌تلیوم است
- متغیر از پولیپ‌های کوچک پایه‌دار تا پولیپ‌های بزرگتر بدون پایه (sessile) یا Pedunculated)

**نکته:** فطر بدفیمی در یک پولیپ آدنوماتو بستگی دارد :

- (۱) اندازه پولیپ ( $<4\text{cm}$ )؛
- (۲) نوع پولیپ (نوع ویلوس خطر بالاتر)؛
- (۳) میزان دیسپلازی اپی‌تلیالی (دیسپلازی درجه بالا خطر بالاتر)

مهمترین محیا ر ایجاد کارسینوم در یک آدنوم، بزرگترین قطر پولیپ است.

نمای بافت شناسی:

سلول‌های گابلت و سلول‌های جذبی بالغ تأخیر در ریزش این سلول‌ها منجر به ازدحام سلول‌ها و ایجاد یک سافتار دندانه ازهای (serrated) می‌شود.

### پولیپ‌های هامارتومی

#### (۱) پولیپ جوانان (Juvenile Polype)

شایعترین نوع پولیپ هامارتومایی است. با جهش TGF- $\beta$  مرتبط است. **نوع سندروم (Juvenile Polyposis Syndrome)** با افزایش فطر آدنوکارسینوم GI و پانکراس مرتبط است. عمدها در کودک کمتر از ۵ سال و در رکتوم دیده می‌شود. به نوع تک‌گیر در بزرگسالان پولیپ التهابی هم می‌گویند.

مورفولوژی آدنوما: ظاهر مخملی یا شبیه تمشک دارند.

شاه عالمت بافت شناسی مشاهده‌ی دیسپلازی اپی‌تلیال پوشاننده غدد (به صورت هسته‌های پرنگ، طویل و مطبق) است که در سطح آدنوم بارزتر است. در آدنوم‌های پایه‌دار، ساقه‌ی فیبرو عضلانی بلند و باریک حاوی عروق خونی مشاهده می‌شود (از مشاً زیر مخاط)

تقسیم‌بندی آدنوم‌ها بر اساس ساختار:

۱. توبولار: کوچک و پایه‌دار، مشکل از غدد گرد و کوچک و توبولار
۲. ویلوس: بزرگ و بدون پایه، پوشیده از پرزهای بلند و باریک / تهاجم شایعتر است.
۳. توبولوویلوس: مخلوط اجزای ۱ و ۲

ماکروسوکوپی: پولیپ پایه‌دار، سطوح صاف و قرمز، قطر کمتر از  $3\text{cm}$ ، در برش فضاهای کیستیک مشخص.

در بررسی میکروسکوپی : غدد دیلاته و کیستیک دیده می‌شود که با موسین و بقایای التهابی پر شده‌اند.

#### (۲) سندروم پوتز جگرز (Peutz Jeghers)

مشخصه آن پولیپ‌های هامارتومی متعدد دستگاه گوارش، هیپرپلیگماتیسیون پوسی مفاطی و افزایش فطر بدفیمی (گولون، پانکراس، تخمدان، رحم و ...) است. همراهی با جهش LKB1/STK11 دارند.

این مسیر به ترتیب زمان و قوع (مهم):

۱. جهت زودرس غیرفعال کننده ژن APC (موجب تجمع  $\beta$ -کاتنین)
۲. جهش فعال کننده KRAS (واقعه دیرتر- در کارسینوم مهاجم شایعتر از آدنوم)
۳. جهش‌های دیررس مثل SMAD2 ، SMAD4 و نهایتاً در آخر جهش ژن P53 (ژن‌های سرکوبگر تومور- در ۷۰-۸۰٪ کانسرها و در مراحل پیشرفته (+) – اما در آدنوم‌ها ناشایع)

**(۲) مسیر ناپایداری Microsatellite:** در اثر اختلال در ترمیم Nахنمخوانی DNA و جهش‌های ژن ترمیم (DNA MLH1 PMS2 MSH6

**مورفولوژی:** تومورهای پروگریمال به صورت اگزووفیتیک و پولیپوئید (انسداد نادر است) و تومورهای دیستال به صورت ضایعات حلقوی با ایجاد تنگی‌های napkin ring همراه با انسداد لومن میباشند در **میکروسکوپی** غدد پوشیده از سلول‌های استوانه‌ای بلند شبیه پوشش دیسپلاستیک آدنوم بوده اما همراه با **تهاجم استرومایی و پاسخ دسموپلاستیک استرومما** (موجب سختی قوام تومور) میباشد. گاه تولید موسین فراوان خارج سلولی (تومور موسینوس با پروگنووز ضعیف) یا سلول‌های Signet-ring شبیه کانسر معده.

### لنفوم دستگاه گوارش

طبق تعریف، در لنفوم اولیه دستگاه گوارش، در هنگام تشخیص در گیری کبد، طحال و مغز استخوان دیده نمی‌شود اما غدد لنفاوی ناحیه‌ای ممکن است درگیر باشند.

شایعترین محل اکسترانodal لنفوم، gut است و در این میان به ترتیب در معده، روده کوچک (بیشتر ایلنوم) و کولون پروگریمال و دیستال رخ می‌دهد. در گیری آپاندیس و مری نادر است.

**لنفوم‌ها عمدتاً از منشاء B cell (MALToma) و یا T Cell روده‌ای (در بیماری سلیاک) می‌باشند.**

**Sessile serrated adenoma:** دیسپلازی شبیه آدنوم وجود

ندازد اما ظریف بدخیمی شبیه آدنوم بالا است. نمای میکروسکوپی شبیه هایپرپلاستیک پولیپ معمول (به دلیل ساختار مفسد) و دندانه ارهای (غدد) است اما افتراق:

- ۱- این پولیپ‌ها در سمت **راس** کولون شایعترند
- ۲- ساختار دندانه‌ای ارهای در تمام طول غدد و **قاعده** ادامه می‌یابد و اتساع کریبت و رشد جانبی در قاعده پولیپ مشاهده می‌شود.

### سندرم‌های پولیپوز فامیلیال (FAP)

از اختلالات ناشایع اتوزوم غالب می‌باشند که عمدتاً در نوجوانی یا آغاز بزرگسالی بروز می‌کنند. نقص ژنتیکی در ژن APC واقع بر کروموزوم 5q21 قرار دارد.

**مشاهده مدقائق ۱۰۰ پولیپ برای تشخیص الزامی** است. ممکن است آدنوم‌های متعدد در قسمتهای دیگر دستگاه گوارش نیز دیده شود. در ۱۰۰٪ موارد، آدنوم دئودنوم در طول عمر رخ می‌دهد. سندرم‌های گاردنر و تورکو (Turcot) احتملاً از نظر ژنتیکی، مشابه FAP هستند.

**سندرم گاردنو:** همراه با افزایش استعداد ابتلا به تومور دسموئید شکمی، کیستهای اپیدرمال متعدد و استئوم فک

**سندرم تورکو:** FAP همراه با افزایش استعداد ابتلا به گلیوم مغز

### سرطان‌های کولورکتال

#### سرطان ارثی غیر پولیپوزی کولورکتال (HNPPCC)

یا سندرم لینچ با ژن‌های HNPCC MCH و MSH (ژن‌های mismatch repair) مرتبط است و اختلال در ترمیم DNA نیز وجود دارد. ناقایص ترمیم DNA موجب ناپایداری micro satellite DNA می‌شود.

#### آدنوکارسینوم کولون

شایعترین بدخیمی دستگاه گوارش بوده و فاکتورهای محیطی (تعذیبی و...) و ژنتیکی دخالت دارند.

**مهمترین عامل پروگنووز:** عمق تهاجم تومور به دیواره و متاستاز به غدد لنفاوی

◆ ژنتیکی: اغلب در اثر دو مسیر ژنتیکی مجزا:

- (۱) **مسیر APC/ $\beta$ -catenin:** مسیر کلاسیک در توالی آدنوم – کارسینوم – ۸۰٪ تومورهای اسپورادیک کولون- جهش‌های ژنی



### آپاندیسیت حاد

ملاک اصلی تشخیص آپاندیسیت حاد، ارتشاچ نوتروفیل در لایه عضلانی می‌باشد.

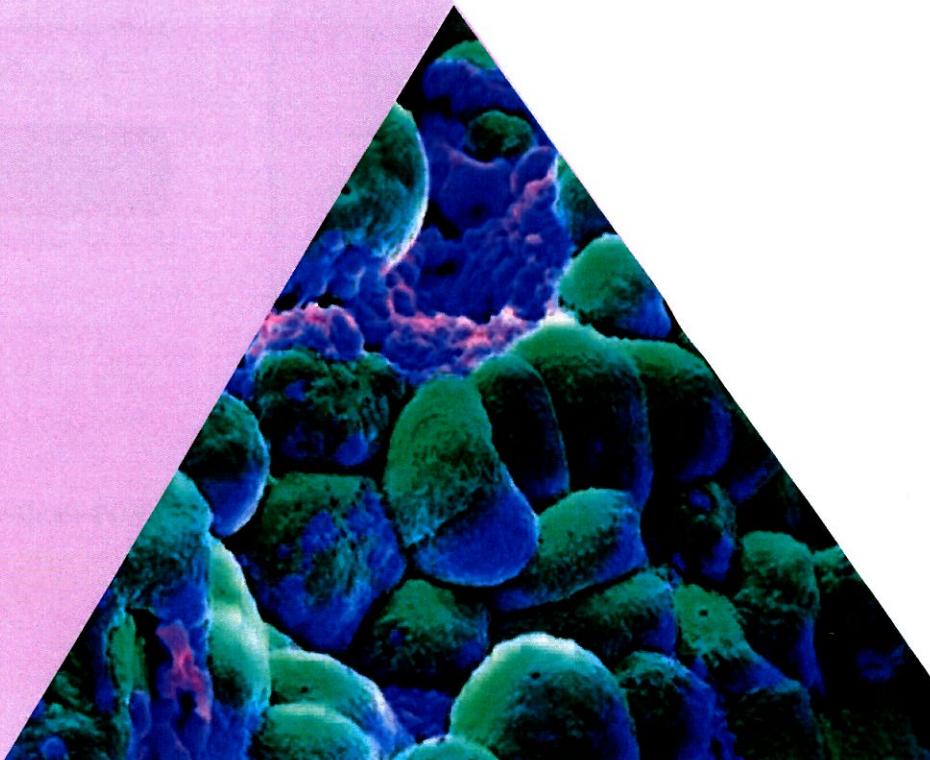
### ذوپلاسم‌های موسینی آپاندیس

از سیستادنوم موسینی تا سیستادنوکارسینوم موسینی متفاوتند. سیستادنوم، از نظر بافت شناسی معادل تومورهای همنام در تخمدان است. سیستادنوکارسینوم، با تهاجم به جدار آپاندیس، سبب کاشته شدن سلول‌های تومورال در حفره صفاقی شده سودومیگزوه پریتونئی را ایجاد می‌کند.

بیماری‌های کبد

کیسه صفراء و پانکراس

فصل نهم



# بیماری‌های کبد، کیسه صفراء و پانکراس

- علت اصلی (۵۰%): استامینوفن، سایر موارد: هپاتیت خودایمن، سایر داروها و سموم - سموم - هپاتیت ویروسی (E, B, A)
- **تعریف نارسایی هاد کبدی:** پیشرفت به سمت آنسفالوپاتی کبدی طی ۶ ماه از تشخیص اولیه بیماری کبدی.
- **علائم اصلی:** زردی، آنسفالوپاتی کبدی، اختلالات انعقادی و DIC، هایپرترشن پورت و آسیت، سندرم هپاتورنال تجمع ذرات چربی (عمدتاً تری گلیسرید) در داخل هپاتوسیت‌ها استاتوز نام دارد که بر اساس اندازه قطرات چربی به دو گروه ماکرو وزیکولار و میکرو وزیکولار تقسیم می‌شود، پروگنوز نوع میکرو وزیکولار بدتر است.

استاتوز میکرو وزیکولار	
یک ذره بزرگ که هسته را جایجا نمی‌کند	ذرات ریز و متعدد که هسته را جایجا نمی‌کند
چاقی	کبد چرب حاملگی
دیابت	سندرم Ray
بیماری الکلی کبد	بیماری الکلی کبد

## نارسایی مزمن کبدی و سیروز کبدی

ترکیبی است از:

- (۱) **نمای ندوله:** جایگزین شدن بافت کبد به صورت منتشر بوسیلهٔ ندولهای پارانشیمی حاوی هپاتوسیت‌های در حال تکثیر که توسط نواهای فیبروز احاطه می‌شوند.
- (۲) **بهم (یفتان) منتشر ساختمان کبد**
- (۳) **افزايش واکنش داكتولی:** فعل شدن و تمایز سلول‌های بنیادی منجر به تشکیل ساختارهای شبه مجرایی می‌شود (واکنش داكتولی) که تأثیر منفی بر پیشرفت بیماری دارد.

جهت بررسی مورفولوژی، بافت کبد را به طرق مختلفی تقسیم‌بندی می‌کنند که یکی از پرکاربردترین آنها، لوبول کبدی می‌باشد که به صورت یک ۶ ضلعی فرض می‌شود. مرکز آن ورید مرکزی (CV) و در زوایای آن فضاهای پورت (متشکل از شاخهای وریدپورت، شریان کبدی و مجرای صفراء) دیده می‌شود.

در حدفاصل فضای پورت تا ورید مرکزی، طناب‌های هپاتوسیتی مشکل از سلول‌های کبدی (هپاتوسیت) قرار دارند و در فضای بین طنابها، سینوزوئیدها (مجاری اندوتیلیومی روزنه‌دار، حاوی سلول کوپر) دیده می‌شود. **بین هپاتوسیتها و سینوزوئیدها** فضای بالقوهای به نام **disse** و محدود دارد که حاوی سلول‌های ستاره‌ای یا Ito می‌باشد. سلول‌های مزبور در حالت طبیعی در ذخیره ویتامین A و چربی دخیلند. اما در جریان فیروز و سیروز، به سلول‌های شبه میوفیبروبلاست تبدیل شده کلاژن می‌سازند. سلول‌های ستاره‌ای شکل (Satellite) موجود در فضای پیش سینوزوئیدی نقش اصلی را در ایجاد اسکار دارند. هر زمان که دو هپاتوسیت در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند، فضایی لوله‌ای بین آنها ایجاد می‌شود که **کانالیکول صفراء** نامیده می‌شود. از اتصال آنها به یکدیگر مجرای کوچک صفراء (bile ductules) یا کانالهای هرینگ ایجاد می‌شود که سپس بهم پیوسته و مجرای صفراء bile ducts موجود در فضای پورت را ایجاد می‌کند. مجرای فوق بتدریج بزرگ‌تر شده مجرای هپاتیک راست و چپ را ایجاد کرده و سپس از کبد خارج می‌شوند.

**نکته:** در داخل کانال‌های هرینگ سلول‌هایی به نام Oval cells وجود دارد که پیش‌ساز هپاتوسیت‌ها و سلول‌های مجرای صفراء هستند و در موقع آسیب هپاتوسیت‌ها به تکثیر می‌پردازنند.

## نارسایی حاد کبد

نکروز کبدی گسترده است. به دلیل از دست رفتن پارانشیم، کبد کوچک و چروکیده می‌شود.

در نمای میکروسکوپی مناطقی وسیعی از تخریب بافتی دیده می‌شود که تعداد محدودی هپاتوسیت‌های در حال ترمیم را احاطه کرده‌اند.

تشکیل بافت اسکار دیده نمی‌شود. (نشانه‌ی وضعیت حاد)



**یافته‌های میکروسکوپی کلستاز:**  
تجمع صفرا در پارانشیم کبد به صورت:

- ۱- ظهور توپی‌های صفراوی در پارانشیم کبد (پیگمان بزرگ سبز- قهوه‌ای)
- ۲- تجمع صفرا در سیتوپلاسم به صورت ظاهر کف آلوود و کمرنگ هپاتوسیت‌ها (دئناسیون پرمانند: (feathery
- ۳- تجمع پیگمان در کانالیکول‌های متسع صفراوی
- ۴- خروج صفرا از کانالیکول‌های صفراوی و فاگوسیتوز توسط سلول‌های کوپفر
- ۵- پرولیفراسیون داکتول‌های صفراوی (واکنش داکتولاو)
- ۶- نفوذ نوتروفیل‌ها به پوشش مجاري صفراوی (مهترین علامت عفونت اضافه شونده مجاري صفراوی) ← کلانژیت صعودی

## هپاتیت

**هپاتیت:** الگوهای حاد و مزمن آسیب کبدی که توسط ویروس‌ها با سایر موارد مثل داروها، سموم و واکنش‌های خود ایمن ایجاد می‌شود.

**هپاتیت ویروسی** شایعترین عفونت اولیه کبد است، که به دو گروه تقسیم می‌شوند:

- ✓ ویروس‌های هپاتوتروپ که به طور اولیه کبد را درگیر می‌کنند مثل هپاتیت A, B, C, ...
- ✓ ویروس‌هایی که در جریان عفونت سیستمیک کبد را درگیر می‌کنند مثل EBV، CMV و HSV (بهویژه در نوزادان)، ویروس عامل تب زرد (که از علل مهم و خطرناک هپاتیت در مناطق گرمسیری است).

براساس اندازه ندول‌های پارانشیمی سیروز به انواع ماکروندولار (ندول‌های بزرگ‌تر از ۳ میلی‌متر) و میکروندولار (کوچک‌تر از ۳ میلی‌متر) تقسیم می‌شود.

علل سیروز شامل علل نارسایی مزمن کبدی: علل اصلی در جهان ← هپاتیت مزمن B, C، کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) و بیماری الکلی. سایر: هپاتیت اتوایمیون، بیماری‌های صفراوی، هموکروماتوز.

☒ نکته: همه‌ی بیماری‌های مزمن کبدی به سیروز ختم نمی‌شوند.  
 ✓ تمام سیروزهای کبدی باعث بیماری End stage کبد نمی‌شوند.

✓ احتمالاً پسرفت سیروز حتی در موارد کاملاً شکل گرفته به دنبال بهبود یا درمان بیماری وجود دارد.

تست‌های آزمایشگاهی در ارزیابی بیماری‌های کبدی نقش مهمی دارند. برخی از آنها عبارتند از:

۱. بررسی یکپاچگی هپاتوسیت‌ها ← LDH, ALT، AST که در التهاب هپاتوسیت‌ها افزایش می‌یابند.
۲. بررسی عملکرد هپاتوسیت‌ها ←

A. پروتئین‌های ترشح شده در خون ← آلبومین، PT و B. متابولیسم هپاتوسیت ← آمونیاک سرم و تست تنفسی آمینوپیرین (نشانه دمتیلاسیون کبدی)

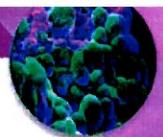
۳. بررسی عملکرد ترشحی صفرا ← مواد مترشحه در صفرا: bilirubin به غشای پلاسمایی (آلکالن فسفاتاز، ۷ گلوتامیل ترانسفراز (GGT))

## زردی (ایکتر)

- **سندروم ژیلبرت**، هیپریلی روینمی غیرکونزوگه به دلیل کاهش آنزیم گلوكورونیل ترانسفراز می‌دهد.
- **سندروم دوبین جانسون**: هیپریلی روینمی کنزوگه می‌دهد. اتوزوم مغلوب است و منجر به یک کبد سیاه رنگ شده که ناشی از متابولیت‌های اپی‌نفرین است (نه بیلی‌روین)

## کلستاز و کلانژیت صعودی

کلستاز بدلیل نقص در ترشح صفرا از سلول‌های کبدی یا انسداد مجاري صفراوی داخل کبدی یا خارج کبدی است. (زردی و گزانژوم پوستی) (بدلیل هیپرلیپیدمی و اختلال در ترشح کلسترول) ایجاد می‌شوند. ALP و GGT بالاست و علائم سوء جذب ویتامین‌های محلول در چربی را پیدا می‌کنند.



## مورفولوژی هپاتیت حاد ویروسی

در بررسی مورفولوژی هپاتیت مزمن ویروسی:

۱. نمای بافتی تعریف کننده هپاتیت مزمن ویروسی، التهاب پهلوال (ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای در مناطق پورت) است.

۲. هپاتیت مرزی (interface) و نکروز (precemeal) به صورت ارتشاح التهابی در مرز پارانشیم کبدی و استرومای ناحیه‌ی پورت

۳. شاه علامت آسیب کبدی مزمن پیشرونده ایجاد بافت فیبروز (اسکار) است که ابتدا فیبروز پورت، سپس تیغه‌های فیبروزه میان نواحی پورت و در شدیدترین حالت به صورت سیروز است.

- برفی فصوصیات مورفولوژیک افتراضی که در هپاتیت هاد یا مزمن B دیده می‌شود عبارتند از:

(۱) نمای شیشه‌مات (ground glass appearance) که مشکل از سیتوپلاسم اوزینوفیل گرانولر است که در بررسی با میکروسکوپ الکترونی، گرانول‌ها حاوی مقادیر زیادی HBSAg هستند و شاه علامت تشخیصی هپاتیت B است.

(۲) هسته شنی (Sanded nuclei) که ناشی از تجمع HBSAg در هسته است.

- برفی فصوصیات مورفولوژیک که در هپاتیت C هاد یا مزمن مرسوه است عبارتند از:

(۱) Fatty change (استئاتوز) در هپاتوسیت‌ها که در فاز حاد شایعتر است.

(۲) پرولیفراسیون مجرای صفراوی کوچک (bile ductules)، بدون تخریب مجرای

(۳) ارتشاح لنفوئیدی شدید و برجسته با تشکیل فولیکول‌های لنفاوی حاوی مرکز تکثیری

### هپاتیت A

در میان ویروس‌ها هپاتیت، HAV بیشترین پتانسیل ایجاد ایدمی را دارد. بیماری در کودکان خفیف اما در بالغین همراه با عوارض می‌باشد.

**نکته:** دفع ویروس در مدفع از ۲-۳ هفته قبل تا یک هفته بعد از زردی و علائم بالینی دیده می‌شود و حضور ویروس در خون (ویرومی) گذرا می‌باشد. بنابراین انتقال HAV از طریق کیسه‌های خون نادر است و دهنگان خون از نظر این ویروس غربالگری نمی‌شوند.

تبییرات ریخت شناسی هپاتیت حاد در تمام هپاتیت‌های ویروسی یکسان است و می‌تواند شیوه هپاتیت خودایمن یا دارویی باشد، شامل:

۱. ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای در تمام انواع هپاتیت ویروسی غالب است (در هپاتیت A غلبه با پلاسماسیل است)

۲. نکروز تکه یا هپاتیت لبوی در سرتاسر لبول کبد (التهاب پورت خفیف یا وجود ندارد)

۳. آسیب سلول‌های کبدی به صورت نکروز (سیتوپلاسم هپاتوسیت خالی و فقط حاوی بقاوی سیتوپلاسم) یا آپوپتоз (سلول کبدی چروکیده و به شدت قرمز با هسته فشرده یا قطعه قطعه)

هپاتیت حاد شدید: نکروز پیوسته سلول‌های کبدی در اطراف ورید مرکزی (نکروز سنترولوبولار) ← شدت بالاتر: نکروز پل زننده میان ورید مرکزی و پورت ← کلابس پارانشیم

### هپاتیت مزمن

به صورت بیماری کبدی عالمدار، عودکننده و مداوم با شواهد بیوشیمیابی و سرولوژی بیش از ۶ ماه تعریف می‌شود. مهمترین عامل تعیین‌کننده ایجاد هپاتیت مزمن پیشرونده، علت (اتیولوژی) آن است نه الگوی بافت‌شناسی.

در بررسی آزمایشگاهی هیربیلی روبینسی، PT طولانی، هیرگام‌اکلوبولینی و گاه افزایش خفیف آلکالن سفataz دیده می‌شود. کرابو گلبولینی نیز در ۵۰٪ موارد هپاتیت C دیده می‌شود.

**نکته:** علاوه بر اطلاعات بالینی و سرولوژی، بیوپسی کبدی جهت (ازیابی) هپاتیت مزمن ضروری است (جهت تأیید تشخیص بیماری، رد بیماری‌های همزمان و ارزیابی یافته‌های مرتبط با خطر بدخیمی)



**نکته:** پاسخ ایمنی میزبان به ویروس، نقش اصلی در پروگنوza عفونت دارد. در **هپاتیت B** مزمن، شاخص‌های سرولوزیک شامل پایدار ماندن IgG Anti-HBC و HBV-DNA، HBe Ag، HBS Ag می‌باشد.

### هپاتیت C

HCV شایعترین دلیل پیوند کبد بوده و همراه با الکلیسم مزمن عامل اصلی بیماری کبدی مزمن می‌باشد. مهمترین راه انتقال HCV انتیاد تزریقی (۴۰٪) می‌باشد. در ۴۰٪ موارد نیز علت آن نامشخص می‌باشد.

در **هپاتیت C حاد:** سیر بالینی خفیفتر از HBV بوده و در ۳۵٪ موارد بدون علامت است.

Anti-HCV Ab چند هفته تا چند ماه بعد تشکیل می‌شوند اما ایمنی موثر ایجاد نمی‌کند ارتضاح سلول‌های T، CD4+ و CD8+ سبب عفونت خودمحدود می‌شود.

در مراحل ابتدایی که آنتی‌بادی منفی است، تشخیص با HCV-RNA صورت می‌گیرد (طی ۱-۳ هفته بالا می‌رود)

در **هپاتیت C پایدار (persistent):** HCV-RNA در خون وجود دارد و ترانس آمینازها به صورت پریودیک افزایش می‌یابند. آزمایش RNA - HCV باید جهت تأیید عفونت مزمن HCV صورت گیرد.

### هپاتیت D (هپاتیت دلتا)

یک RNA ویروس خاص است که قدرت تکثیر ناقص دارد و برای ایجاد عفونت باید توسط HBSAg احاطه گردد.

**(۱) HDV, HBV, HCV Co infection:** عفونت همزمان

**(۲) Super infection:** عفونت تازه سوار شده HDV بر ناقل

مزمن

در Co infection که فرم خفیفتر بیماری است باید HBV مستقر شود تا بتواند HBSAg لازم برای تولید ذرات کامل HDV را بسازد. اغلب بیماران این گروه هر دو ویروس را نابود کرده و به بهبودی کامل می‌رسند.

**نکته:** بهترین شاخص شناسایی Co-infection، اندازه‌گیری IgM-Anti HBC و IgM-Anti HDV می‌باشد که نشانه عفونت اخیر با HBV است و IgM-Anti HDV بهترین شاخص مواجهه اخیر با HDV است.

در Super infection در اغلب بیماران، تسریع روند هپاتیت رخ می‌دهد و طی ۴-۷ هفته به سمت هپاتیت مزمن شدید پیشرفت می‌کند. در این گروه در سرم وجود دارد و آنتی‌بادی‌های HBSAg در IgM و IgG Anti-HDV با تیتر پایین برای چند ماه باقی می‌ماند.

IgM-Anti HAV با شروع علائم بالینی در خون ظاهر می‌شود و بهترین شاخص تشخیص بیماری است. بعد از دوره نقاوت نیز باقی مانده و تا مدت‌ها بالا خواهد بود و دفاع اصلی علیه عفونت مجدد است.

### B هپاتیت

ویروس HBV در تمام مایهات بدن بهم مدفعه و مجدد دارد و رونویسی HBV به ادغام ویروس در DNA میزبان نیاز ندارد ولی HBV ادغام شده در اکثر سلول‌ها یافت می‌شود. ویروس‌های ادغام شده اغلب حذف و بازآرایی زیادی دارند و عمدتاً غیرفعال می‌شوند.

### HBV: ژنوم

**ژنوم HBV موارد زیر را کد می‌کند:**

۱. پروتئین پیش مرکزی / مرکزی: HBcAg/HBeAg

۲. گلیکوپروتئین پوشش (envelope) که همان Ag HBS است.

در سرم خاصیت ایمنی زایی دارد.

۳. DNA پلیمراز با فعالیت ترسن کریبتاز معکوس (رونویسی ژنوم از Pregenomic RNA) حدواتسط به نام صورت می‌گیرد.

۴. HBV-X-Protein که بنام یک فاکتور نسخه‌برداری برای بسیاری از ژنهای میزبان و ویروس عمل می‌کند با تنظیم بروز و تجزیه P53 می‌تواند در ایجاد کارسینوم هپاتوسلولار دخیل باشد.

### شاخص‌های سرمی در هپاتیت حاد B:

HBSAg، قبل از بروز علائم ظاهر شده (اولین مارکر ویروسی)، طی بیماری آشکار به اوج رسیده و سپس طی ۳-۶ ماه به سطح غیرقابل اندازه‌گیری می‌رسد.

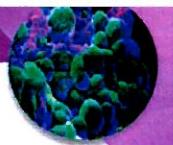
HBsAg در سرم افزایش یافته و نشانه رونویسی فعل ویروسی هستند.

**نکته:** HBe Ag شاخصی از تکثیر ویروس، عفونت زایی و پیشرفت احتمالی به سمت بیماری مزمن می‌باشد.

IgM-Anti HBC، (مارکر اصلی سرمی عفونت حاد) کمی قبل از آغاز علائم در سرم ظاهر می‌شود که همزمان با شروع افزایش ترانس آمینازها (شاخص تخریب هپاتوسیت‌ها) می‌باشد. پس از مدت‌های طولانی IgG-Anti HBC جایگزین IgM خواهد شد.

Anti-HBS، چند هفته تا چند ماه بعد از تاپیدید شدن Ag HBS قابل اندازه‌گیری می‌شود و تا آخر عمر باقی مانده، اینمی ایجاد می‌کند.

**نکته:** در عفونت حاد، مکانیسم‌های ایمنی ذاتی با تحریک سلول‌های T CD4+ و CD8+ و تولید اینتربوفون کامای اختصاصی ویروس، منجر به سرکوب عفونت می‌شود.



## بیماری‌های کبد، کیسه صفوای و پانکراس (فصل ۹)

برخلاف هپاتیت ویروسی که فیروز سال‌ها بعد از آسیب تجمعی پیشرونده بافت کبد رخ می‌دهد، در هپاتیت خودایمن به دنبال یک فاز حاد تخریب پارانشیم، تشکیل سریع بافت اسکار رخ می‌دهد.

### کبد چرب

تمامی طیف تغییرات کبدی در کبد چرب الکلی و غیر الکلی (NAFLD) مشابه یکدیگر و غیرقابل افتراق است شامل:

۱. استئاتوز (تجمع چربی به ویژه در در هپاتوسیت‌های مرکز لبولی) - میکرو یا ماکروزویکولر

۲. استئاتوهپاتیت: در هپاتیت الکل شایعتر است. مشخصه آن شامل:

- تورم (Ballooning) و نکروز سلول کبدی (به ویژه نواحی مرکز لبولی)

- اجسام مالوی دنگ (انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک در سلول‌های دزنه)

- ارتضاح نوتروفیلی بر جسته

۳. استئاتوفیبروز: فیروز ابتدا در نواحی مرکز لبولی شروع شده و سپس اطراف سینوزوئید، اطراف هپاتوسیت‌ها را به صورت تک تک احاطه کرده (Chicken wire fence pattern). این رشته‌های ظریف فیبروزی ستراال - شروع به متراکم شدن کرده تا تیغه فیروزی ستراال - پورتال را تشکیل دهنند. با بر جسته شدن آنها کبد ظاهری ندولار و سیروتیک به خود می‌گیرد. در ادامه تغییر ندول‌ها توسط اسکارهای جدید و در سینوزوئیدی منجر به سیدروز (Laennec) یا میکروندولار کلاسیک می‌شود.

**فیبروز ستربولبولا و پریسینوزوئیدال و Chicken wire** فاص الکل است.

در بررسی ماکروسکوپی کبد چرب: کبد بزرگ و نرم، زردرنگ و چرب است.

در مراحل انتهایی: کبد کوچک، چروکیده، غیرچرب و قهوه‌ای و مشکل از ندول‌های سیروتیک.

**نکته:** هپاتیت مزمن دارویی از نظر بالینی و بافت‌شناسی، از هپاتیت مزمن ویروسی یا هپاتیت اتوایمیون قابل افتراق نیست.

### هپاتیت E

در سنین پس از شیرخوارگی رخ می‌دهد و اغلب در مسافرین دیده می‌شود.

از مشخصه این عفونت میزان مرگ‌ومیر بالا در زنان با ادار می‌باشد که به ۲۰٪ می‌رسد انتقال بیماری مدفعی - دهانی بوده و بیماری خود محدود است.

HEV-Ag در سیتوپلاسم هپاتوسیت در مرحله فعال عفونت قابل شناسایی است. IgM Anti-HEV و IgG در سرمه قابل ردیابی هستند و خود ویروس در مدفع توسعه میکروسکوپ الکترونی قابل شناسایی می‌باشد.

### هپاتیت اتوایمیون

یک هپاتیت مزمن و پیشرونده با تمام تظاهرات عمومی بیماری‌های اتوایمیون است: زمینه‌ی ۷۰٪ی، همراهی با سایر بیماری‌های فودایمن، وجود اتوآنتی‌بادی سرمی، پاسخ به درمان‌های سرکوبگر ایمنی.

تظاهر بیماری به صورت حاد شایع است. مشابه بیماری‌های اتوایمیون دیگر در زنان شایعتر بوده و شاخص‌های سرولوزیک بیماری‌های ویروسی یافت نمی‌شود.

این بیماری براساس نوع اتوآنتی بادی به ۲ زیرگروه تقسیم می‌شود:

◦ **نوع I:** افزایش ANA (آنتی‌بادی ضددهسته‌ای) و ASMA (آنتی‌بادی ضدعضله صاف) که در اغلب در زنان مسن رخ می‌دهند.

◦ **نوع II:** آنتی‌بادی ضدمیکروزوم کبدی کلیوی سلول (Anti-LKM) و آنتی‌بادی ضد سیتوزول یک کبدی (Anti-LC1) که در اغلب در گودکان و نوجوانان رخ می‌دهد.

تظاهرات پاتولوژیک مشخصه هپاتیت اتوایمیون:

۱. نکروز و التهاب شدید لولار کبدی (به صورت وسیع با مناطق نکروز پیوسته اطراف ورید مرکزی یا پل زنده) + کلابس پارانشیم کبدی

۲. ارجح بودن سلول‌های پلاسماسل (در هپاتیت ویروسی، لنفوسيت‌ها و در هپاتیت الکلی نوتروفیل‌ها غالباً هستند).

۳. تشکیل (وزن)‌های هپاتوسیتی

شایعترین ژنوتیپ (افراد طبیعی): PiMM  
 هموزیگوت PiZZ (شایعترین جهش): سطح  $\alpha 1AT$  بسیار پایین (۱۰٪)  
 طبیعی) و خطر بالای بیماری بالینی  
 هتروزیگوت PiMZ: سطح بینایینی  $\alpha 1AT$  سرمی  
**نکته:** آسیب کبدی در اثر تجمع پروتئین‌های بدپیچ خورده و  
 آسیب (ریوی) (آمفیزم) در اثر فقدان عملکرد  $\alpha 1AT$  و فعالیت بیش از  
 حد پروتئازهاست.

## سندروم Reye

با مجموعه‌ای از علائم:

- ۱- تغییر چربی در کبد و استئاتوز میکروزویکولار ۲ - انسفالوپاتی، ناشی از اختلال عملکرد میتوکندری‌ها، مشخص می‌شود
- ۲- عمدتاً در اطفال زیر ۶ سال که در ۴ روز گذشته بیماری ویروسی را تجربه کرده‌اند و آسیبرین دریافت نموده‌اند مشاهده می‌شود.
- ۳- در مراحل آغازین، تحریک‌پذیری و خواب‌آلودگی، استفراغ شدید و هپاتومگالی دیده می‌شود و یافته‌های آزمایشگاهی مثل بیلی روبین، آمونیاک و ترانس آمینازها طبیعی هستند. در ۲۵٪ موارد بیماری به سمت کما پیشرفت کرده و افزایش سطح بیلی روبین، آمونیاک و ترانس آمینازها سرمی دیده می‌شود.

### در بررسی مورفولوژیک:

در کبد، استئاتوز میکروزویکولار یافته کلیدی است.  
 میتوکندری‌های بزرگ پلیمورفیک و نابودی اجسام متراکم دیده می‌شود.  
 در مغز، ادم، تورم آستروسیتی و تغییرات میتوکندریایی مشابه کبد دیده می‌شود. اما التهاب وجود ندارد.  
 در عضله قلبی، عضله اسکلتی و کلیه‌ها نیز تغییر چربی و تغییرات میتوکندریایی خفیف تراز کبد دیده می‌شود.

سندروم Reye در راینر ۱۸۰۲ بیان نشده است ولی به علت اهمیت فراوان و طرح سوال در سال‌های گذشته این مطلب در کتاب حفظ شده است)

اجسام مالوری دنک در موارد زیر دیده می‌شود:  
 ۱- هپاتیت الکلی

۲- ویلسون

۳- استاز صفراء

۴- هپاتوسلولار کارسینوما (HCC)

اجسام مالوری در هموکروماتوز دیده نمی‌شود

## بیماری کبد چرب غیرالکلی

### (Non alcoholic fatty liver disease) NAFLD

شایعترین بیماری کبدی متابولیک و شایعترین علت افزایش اتفاقی ترنس آمینازهای سرمی است که ممکن است به صورت استئاتوز یا استئاتو هپاتیت غیرالکلی (NASH) بروز یابد.

**فاکتورهای همراه در NASH و NAFLD (که از اجزای**

**سندروم متابولیک می‌باشدند) عبارتند از:**

(۱) مقاومت به انسولین (بیشترین رابطه رانشان می‌دهند)

(۲) دیابت تیپ ۲ یا سابقه خانوادگی آن

(۳) چاقی

(۴) دیس لیپیدی (هیپرترمی گلیسریدیمی، افزایش LDL، کاهش (HDL

**نکته مهم:** وجود دیابت تیپ ۲ و چاقی بهترین عوامل پیشگویی کننده شدت فیبرоз و پیشرفت بیماری می‌باشد.

## بیماری‌های متابولیک ارثی

شامل ویلسون، هموکروماتوز، کمبود  $\alpha 1$  آنتی‌تریپسین، کلستاز نوزادی و سندروم رای می‌باشد.  
 بیماری مزمن کبدی باعث تجمع آهن و کلستاز انسدادی مزمن باعث تجمع مس در کبد می‌شود.

## بیماری کمبود $\alpha 1$ آنتی‌تریپسین

### ( $\alpha 1$ AT-deficiency)

یک اختلال اتوزوم مغلوب است که با سطح بسیار پایین  $\alpha 1$  آنتی‌تریپسین سرمی، کلستاز نوزادی و نیز هپاتیت، سیروز و آمفیزم ریوی پان آسینار بزرگسالی مشخص می‌شود.

$\alpha 1$ -AT یک گلیکوپروتئین کوچک است که عمدتاً در هپاتوسیت‌ها ساخته می‌شود و عملکرد اصلی آن، مهار پروتئازها به خصوص الاستاز نوتروفیل‌هاست که در محل التهاب آزاد می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی:  $\alpha 1$ -AT تجمع یافه در

هپاتوسیت‌ها در رنگ آمیزی معمول (هماتوکسیلین و ائوزین)

به صورت انکلوزیون‌های گلوبولا رسیتوپلاسمی گرد تا

بیضی دیده می‌شوند، که رنگ آمیزی PAS (پریودیک

اسیدشیف) قویاً مثبت است (به صورت گرانول‌های قرمز

سیتوپلاسمی مشاهده می‌شود) و مقاوم به دیاستاز است.



هموکرو ماتوز ارثی	ویلسون (دژنرنسنس هپاتولنیکولار)
<p>درگیری کبد</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ مشاهده گرانولهای (زد- طلایی هموسیدرین) ابتدا در سیتوپلاسم هپاتوцит‌ها (شروع از اطراف فضای پورت) و سپس در ابی تلوم محاری صفرایی و سلول‌های کوپفر در غیاب التهاب سیروز میکروندولار (در ۱۰۰٪ موارد بیماری پیشرفتنه)</li> <li>✓ سیروز و افزایش خطر کارسینوم هپاتوسلولار</li> <li>✓ کبد بزرگ و به رنگ شکلاتی قهوه‌ای</li> </ul>	<p>مشاهده ۱) هپاتیت حاد، ۲) هپاتیت مزمن مشابه هپاتیت ویروسی (۳) تغییر جربی، هسته‌های واکونوله (حاوی آب یا گلیکوئن) ۴) اجسام مالوری سیروز نکروز massive کبدی (شایعترین تظاهر ویلسون بیماری حاد یا مزمن کبدی است)</p>
اختلال در جذب عنصر HFE	نقص در دفع صفرایی مس به دلیل جهش ژن ATP7B به کاهش سطح یا عملکرد همیسرین (مهار جذب آهن) می‌شود.
محتوای یون فلزی در وزن خشک کبد	بیش از ۵۰ µg/g مس به ازای هر گرم وزن خشک کبد تشخوص است.
درگیری ارگان‌های دیگر	<p><b>پانکراس:</b> پیگماتاسیون و رسوب هموسیدرین در سلول‌های آسینی، جزایر و گاه فیبروز بینایینی و آتروفی پاراشیم، دیابت (در ۸۰-۷۵٪ بیماری پیشرفتنه)</p> <p><b>قللب:</b> کاردیومگالی، رسوب هموسیدرین در میویت‌ها فیبروز بینایینی پوست؛ پیگماتاسیون ناشی از ۱. رسوب هموسیدرین در مامکروفازها و فیبرولاست درم ۲. تولید ملانین در اپیدرم (در ۷۵-۸۰٪ بیماری پیشرفتنه)</p> <p><b>مفصل:</b> رسوب هموسیدرین در بوشش سینویال منجر به سینوپیت حاد و رسوب پیروفسفات کلسیم منجر به سودوگات می‌شود. (نقرس کاذب)</p> <p><b>بینه:</b> آتروفی می‌شود اما عموماً تغییر رنگ نمی‌دهد.</p>
رنگ‌آمیزی اختصاصی	پروسین بلو (prussian blue) که آهن را به رنگ آبی نمایان می‌کند
تشخیص بیوشیمیایی	آفزایش شدید آهن و اشاع ترانسفرین استاندارد؛ مقدار آهن کبد در بیوپسی کبدی
درمان	D-پن‌سیلامین (ترکیبات اتصالی مس)



## (۲) کلانتریت اسکلروزان اولیه (PSC)

این بیماری با التهاب و فیبروز انسدادی مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی و به دنبال آن، دیلاتاسیون مجاری غیردرگیر (نمای دانه تسبیبی) به دلیل نواحی تنگی و اتساع نامنظم در MRI و ERCP مشخص می‌شود.

بیماری در مردان شایعتر بوده و میانگین سن برخورد ۳۰ سالگی (دهه ۵-۳) است.

**در بررسی میکروسکوپی:** تعییرات در مجاری بزرگ داخل و خارج کبدی که نمای مشخصه آن کلانتریت فیبروزان مجاری صفراوی است که با **فیدروز پوست پیازی** و **متهدالملک** اطراف مجاری، آتروفی مجاری صفراوی و ارت翔اع هفیف لتفوپلیتی مشخص می‌شود.

در نهایت این ماجرا مسدود شده و نمای اسکار سنگ قبر (Tomb stone scar) را ایجاد می‌کند.

به دلیل نمونه برداری ناموفق در بیوپسی، تشخیص عمدتاً به وسیلهٔ تصویربرداری است.

علت بیماری نامشخص است اما همراهی آن با گولیت اولسراطیو، در ۷۰٪ موارد و برخی آلل‌های HLA-DR، P-ANCA، حضور سلول‌های T در اطراف مجاری همگی بر منشاء ایمونولوژیک بیماری تأکید می‌کنند.

همراهی با فیبروز خلف صفاق و پانکراتیت نیز دیده می‌شود.

در ۱۰-۱۵٪ مبتلایان طی ۵ سال کلانتریوکارسینوم رخ می‌دهد. درمان، پیوند کبد می‌باشد. (برخلاف PBC درمان دارویی بدون تأثیر است)

**تظاهر:** افزایش پایدار آلکالن فسفاتاز + خستگی، خارش و زردی P - ANCA (آنتی‌بادی ضد نوتروفیلی سیتوپلاسمی با الگوی پری‌نوکلئار) در ۸۰٪ بیماران در سرم یافت می‌شود.

## بیماری‌های انسدادی دستگاه صفراوی

### (۱) کلانتریت صفراوی اولیه (PBC)

در گذشته سیروز صفراوی اولیه گفته می‌شد اما به دلیل اینکه اکثر بیماران به سمت سیروز پیش نمی‌روند، کلانتریت صفراوی اولیه در حال حاضر گفته می‌شود.

یک بیماری اتوایمیون به صورت تخریب التهابی و **غیدرهگی** مجاری صفراوی داخل کبدی کوچک تا متوسط است.

بیماری در زنان شایعتر بوده و حداقل شیوع آن در ۴۰-۵۰ سالگی است.

#### بررسی میکروسکوپی:

۱. تخریب مجاری صفراوی بین لبوی به صورت فعال توسط التهاب لتفوپلاسماسلی با یا بدون تشکیل **گرانولوم** (Florid duct lesion) که تشخیصی است
۲. به دنبال آسیب، واکنش داکتوکار و سپس فیبروز سپتال (تیغه‌ای) پورت-پورت (میان دو فضای پورت مجاور) رخ میدهد
۳. در نهایت تعدادی به سمت سیروز و کلستاز شدید پیش می‌روند.
۴. توزع بیماری patchy (تکه تکه) است (یک مجاری صفراوی منفرد درگیر در کنار مجاری سالم)

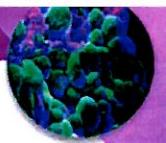
تشخیص بیماری با بیوپسی کبدی تأیید می‌شود که **فنایعه florid lesion** مجاری صفراوی تشخیصی است.

**در بررسی سرمه:** در بیش از ۹۰٪ بیماران افزایش سطح آنتی‌بادی ضد میتوکندری (AMA). بارز می‌شود که بسیار تشخیصی است.

دیگر یافته PBC: سلول T اختصاصی برای آنزیم‌های میتوکندریال ویژه.

سطح آلکالن فسفاتاز و کلسترول در اغلب بیماران افزایش می‌یابد و هیپربیلی روبینمی پدیده‌ای دیررس می‌باشد. خارش شدید شایع است.

**همراهی با بیماری‌های اتوایمیون** چون سندروم شوگرن، اسکلرودرمی و تیروئیدیت، آرتریت روماتوئید بیماری سلیاک، پدیده رینود و گلومرولوپاتی غشایی نیز مشاهده شده است.



### نمای میکروسکوپی شامل:

۱. احتقان سینوزوئیدهای مرکز لبوی (نارسایی سمت راست به تنهایی)
۲. نکروز خونریزی دهنده مرکز لبوی در صورت همراهی نارسایی سمت چپ و راست (کبد جوز هندی - Nutmeg)
۳. فیبروز مرکز لبوی (اسکلروز قلبی) که در موارد CHF شدید و طولانی دیده می‌شود.

### اختلالات گردش خون کبد

#### تروموبوز ورید کبدی (سندرم بودکیاری)

ناشی از ترومبوуз ورید هپاتیک می‌باشد. علت آن پلی‌سیتمی ورا (شایعترین)، PNH، بارداری و مصرف OCP است. به سه صورت حاد (احتمال نارسایی کبدی)، تحت حاد یا مزم (هپاتوسپلنومگالی، آسیت، واریس مری) دیده می‌شود. در نمای میکروسکوپی احتقان و نکروز مرکز لبوی مشاهده می‌گردد.

### ندول‌های کبدی

#### هیپرپلازی فوکال وندولار (FNH)

نوعی رُزرسانس ندولار در پاسخ به آسیب عروقی موضعی است و نئوپلاسم محسوب نمی‌شود اغلب در زنان سنین باروری دیده می‌شود و خطر بدخیمی را افزایش نمی‌دهد.

در بررسی ماقروسکوپی: ندول‌های با حدود مشخص اما فاقد کپسول واضح در کبد غیرسیروتیک دیده می‌شود.

اسکار مرکزی فروفتله ستاره‌های شکل سفید خاکستری که تیغه‌های فیبروز به صورت شعاعی از آن به محیط گسترش می‌یابند.

در میکروسکوپی اسکار مرکزی همراه با عروق بزرگ غیرطبیعی و واکنش داکتوکولار در امتداد اسکارهای محیطی شعاعی دیده می‌شود که توسط هپاتوسیت‌های طبیعی هایپرپلاستیک احاطه شده است.

**نکته:** در ۲۰٪ موارد FNH همراهی با همانژیوم کاورنوس کبدی دیده می‌شود.

### تومورهای کبد

#### تومورهای کبدی:

- خوش‌خیم: همانژیوم، هپاتوسولولار آذنوم

- بدفید:

۱. ثانویه

۲. اولیه: هپاتوسولولار کارسینوما (و زیر گروه کارسینوم فیبرولامار)، کلانژیوکارسینوما، آنژیوسارکوم

**نکته:** شایع‌ترین تومور خوش خیم کبد، همانژیوم کاورنوس می‌باشد که مشابه سایر قسمت‌های دیگر بدن است. شایع‌ترین نئوپلاسم کبد، متاستازها می‌باشند.

#### تروموبوز ورید پورت

ناشی از عفونت حفره صفاق، پانکراتیت، اختلالات ترومبوژنیک و تهاجم عروقی بدخیمی‌های درگیر کننده کبد است. در نتیجه اتفاقیت نوزادی، ترومبووز ورید پورت و بدنال آن ارگانیزاسیون و فیبروز لخته، اسپلنومگالی و خونریزی از واریس مری رخ می‌دهد. کبد نرمال است. ترومبووز حاد در یک شاخه وریدپورت داخل کبدی منجر به انفارکتوس نمی‌شود و به جای آن ناحیه‌ای با حدود مشخص، قرمز آبی رنگ به نام انفارکت زان (Zhan infarct) دیده می‌شود که فاقد نکروز هپاتوسیتی است. و تنها آتروفی هپاتوسیت و احتقان سینوزوئیدی دیده می‌شود.

#### پلیوزیس

به گشاد شدن سینوزوئیدهای داخل کبدی به علت استفاده از استروئید‌های آناتومیک (شایعترین)، دانازول، تاموکسیفن و OCP گفته می‌شود. بدون علامت یا خونریزی یا نارسایی کبدی است و بهمودی با قطع عوامل پاتوژنتیک حاصل می‌شود.

نوع باسیلاری آن در اثر ضایعه عروقی کبدی ناشی از بارتونلا که معادل کبدی آنژیوماتوز باسیلاری پوستی است، رخ می‌دهد.

#### انسداد شریان هپاتیک

قطع جریان خون شریان هپاتیک، به علت خونرسانی دوغانه کبد، همیشه سبب انفارکتوس و نکروز ایسکمیک نمی‌شود.

**نکته:** استثناء ترومبووز شریان کبدی در کبد پیوندی است که منجر به از دست دادن پیوند خواهد شد.

#### احتقان غیرفعال و نکروز مرکز لبوی

narasai سمت راست قلب جبران نشده منجر به احتقان غیرفعال کبد می‌شود.

narasai سمت پلی قلب و هایپوکسی، منجر به تغییرات ایسکمی و نکروز (نکروز سنتری لبوی) می‌شود.

## تومورهای بدخیم کبد

- HCC در مردان شایعتر از زنان می‌باشد. شایع‌ترین زمینه برای بروز HCC، بیماری‌های مزمن کبدی است.
- اغلب موارد **HCC** ناشی از هپاتیت C در زمینه سیروز رخ می‌دهد.
- تمامی الگوی‌های HCC تمایل فراوان برای تهاجم به عروق مثل ورید پورت و ورید اجوف تحتانی دارند. (متاستاز لنفنود ناشایع است).

**نکته:** افزایش  $\alpha$ -فیتوپروتئین علاوه بر HCC، در سیروز، هپاتیت مزمن، نکروز ماسیوکبد، بارداری طبیعی - دیسترس یا مرگ جنین، نقایص لوله عصبی (انانسفالی - اسپایانیفیدا) و تومورهای Cells HCC دیده می‌شود. افزایش  $\alpha$ FP در ۵۰٪ بیماران مبتلا به HCC پیشرفته رخ داده و در کانسرهای تمایز یافته مراحل اول و ضایعات پیش‌بدخیم حساس و اختصاصی نمی‌باشد.

**نکته:** معمولاً HCC در زمینه سیروز رخ می‌دهد اما جهت ابتلا به HCC وجود سیروز ضروری نیست. در HCC متاستازهای داخل کبدی (تهاجم عروقی با انتشار مستقیم) به صورت ندول‌های کوچک ستاره‌ای شکل در اطراف یک توده اصلی بزرگ دیده می‌شود.

تهاجم عروق - لنفاوی و تهاجم به عصب هر دو در **کلانژیوکارسینوم** شایع است.

## هپاتوسلوار آدنوما

عمدتاً در خانم‌های جوان در سن باروری که OCP مصرف می‌کنند دیده می‌شود. و با قطع مصرف پسرفت خواهد کرد. گاه خونریزی داخل شکمی مرگ بار رخ می‌دهد. در بررسی **ماکروسکوپیک**: ندول‌های زرد - سبز رنگ (رنگ صفرایی) با حدود کاملاً مشخص و عمدتاً در زیر کپسول کبد دیده می‌شود.

در بررسی **میکروسکوپیک**: صفحات و طناب‌های مشابه هپاتوسیت طبیعی همراه با عروق فراوان شریانی و وریدی، فاقد فضاهای پورت دیده می‌شود.

آدنومهای دارای موتاسیون  $\beta$ -catenin خطر تبدیل به HCC را دارند.

کلانژیوکارسینوم	HCC هپاتوسلوار کارسینوم)	منشاً سلوی
کلانژوسیت‌های مجرای صفرایی داخل و خارج کبدی	هپاتوسیت	
کلانژیت اسکلروزان اولیه، بیماری‌های فیبروسیتیک درخت صفرایی، توروتراست، کلونورکیس سیتیزنس، هموکروماتوز ارثی، کمبود NAEELD، $\alpha$ AT	هپاتیت B, C، سیروز الكلی، افالاتوکسین حاصل از آسپيرژیلوس فلاووس، هموکروماتوز، ویلسون و کمود آلفا-۱ آنتی تریپسین، چاقی، سندروم متابولیک و NAFLD	رسیک فاکتورها
- خارج کبدی: به صورت ندول سفت خاکستری یا منتشر ارتشاخی یا پولیپی شکل - داخل کبدی: انتشار در طول مجرای پورت	۱. جهش کسب عملکرد در B کاتنین ۲. جهش غیرفعال کننده در P53	اختلالات ژنتیکی
- آدنوکارسینوم‌های تولید کننده موسین با تمایز خوب تا متوسط بوده، به صورت ساختارهای غددی یا لوئه‌ای که توسط سلول‌های اپی‌تلیالی بدخیم پوشیده شده‌اند به صورت مشخص استرومای دسموپلاستیک (متراکم) ایجاد می‌کند.	نodule منفرد بزرگ یا متعدد پراکنده یا نمای رشد ارتشاخی	ظاهر ماکروسکوپی
	صفاهات هپاتوسیت‌ها یا تراپاکولاز به صورت نوارهای ضخیم شیشه هپاتوسیت‌های طبیعی یا به شکل غدد کاذب شیشه کانال‌های صفرایی	نمای میکروسکوپی



## کارسینوم کیسه صفرا

شایعترین بدخیمی مجاری صفراء خارج کبدی است. در دهه هفتم زندگی دیده می‌شود و در زنان اندکی شایعتر است.

مهمترین عامل خطر **لنگ کیسه صفرا** است که در ۹۵٪ موارد همراه با کانسر وجود دارد که همراه با **عوامل عفونی** با ایجاد التهابات مزمن و مکرر منجر به تغییر شکل بدخیمی می‌شوند.

در بررسی ماکروسکوپی: ضایعات به صورت رشد ارتضاحی (شایعتر) یا اگزوفیتیک رشد می‌کنند. ضایعات ارتضاحی منجر به افزایش ضخامت و سفتی شدید (Scirrhous) جدار کیسه صفرا می‌شوند. ضایعات پولیپوئید زودتر علامدار می‌شوند. نوع پولیپوئید پروگنوز بهتری دارد.

**در بررسی میکروسکوپی:** اغلب از نوع آدنوکارسینوم (۹۵٪) بوده و از تمایز پاپیلری تا تمایز اندک متغیرند. ۵٪ از نوع SCC یا آدنوسکواموس و تعداد کمی کارسینوئید هستند.

علائم تومور تدریجی و غیرقابل افتراق از علائم کوله‌لیتیازیس می‌باشد.

## ضایعات پیش‌بدخیم HCC

HCC غالباً در زمینه ضایعات پیش‌بدخیم رخ می‌دهد شامل: آدنوم کبدی، دیسپلازی سلولی به شکل Small Cell و Large Cell، ندول‌های دیسپلاستیک High grade و Low grade، مبحث کارسینوم فیبرولامالر و کلانژیوکارسینوم ناف کبد از کتاب رابینز ۲۰۱۸ حذف شده است.

## بیماری‌های کیسه صفرا

### کوله سیستیت حاد

التهاب کیسه صفرا است و توزیع آن کاملاً به موازات سنگ‌های کیسه صفرا می‌باشد.

در بررسی ماکروسکوپی **کوله سیستیت حاد**: کیسه صفرا بزرگ، سفت، قرمز بنفش رنگ است. لایه‌ای از فیبرین در سطح سروزی و گاه اگزودای چرکی دیده می‌شود. ۹۰٪ سنگ حضور دارد. جدار کیسه عموماً ضخیم، اداماتو و پرخون است و در موارد شدیدتر نکروتیک و سیاه رنگ می‌باشد.

**در بررسی میکروسکوپی:** الگوی غیراختصاصی التهاب حاد، شامل ادم، ارتضاح لکوستی، احتقان عروقی، تشکیل آبse یا نکروز و کانگرن دیده می‌شود.

### کوله سیستیت مزمن

در بررسی ماکروسکوپی: اندازه کیسه صفرا کوچک، بزرگ یا طبیعی است.

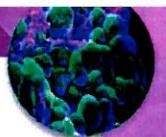
در بررسی میکروسکوپی: تغییرات اندک می‌باشد. لایه‌های زیرمخاط و ساب سروزا به علت فیبروز ضخیم بوده و ارتضاح لنفوسيت در جدار دیده می‌شود. حفره دار شدن اپتيوم مخاطی به سمت داخل جداره کیسه صفرا (لایه‌ی عضلانی): **لسینوس‌های اکی تانسکی**- آتشوف می‌گویند.



## اختلالات پانکراس

## بیماری‌های التهابی پانکراس

تعریف	پانکراتیت حاد	پانکراتیت مزمن
علل	<p>التهاب طولانی مدت منجر به تخریب برگشت پایدیر پارانشیم اگر و کرین پانکراس و تشکیل اسکار، در مراحل انتهایی جزایر لانگرهانس نیز از دست می‌رود.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- مصرف طولانی مدت الکل (شايعترین)</li> <li>- انسداد مجرای پانکراس توسط سنگ، تومور، پانکراس دو شاخه، سودوسیست</li> <li>- پانکراتیت گرم‌سیری (مرتبط با سوء تغذیه)</li> <li>- پانکراتیت مزمن مرتبه با جهش CFTR</li> <li>- پانکراتیت ارشی (جهش در SPINK1 و جهش PRSS 1)</li> <li>- ایدیوپاتیک (۴۰%)</li> </ul>	<p>التهاب برگشت پایدیر بافت پانکراس</p>
پاتوژن	<p>فعال شدن نامناسب آنزیم‌های پانکراس</p>	<p>حملات مکرر پانکراتیت حاد</p>
مورفولوژی	<p>ادم ناشی از نشت عروق ارتیشاج التهابی هاد</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- تخریب عروق خونی و خونریزی</li> <li>- تخریب بروتولیتیک پارانشیم</li> <li>- نکروز چربی</li> <li>- پانکراتیت همورازیک</li> </ul> <p>موارد خفیف: ادم + کائون‌های نکروز چربی</p> <p>شدید: پانکراتیت نکروزان: در گیری اسینی، محاری و جزایر و عروق خونی (مناطق نکروز چربی سفید گچی در بین مناطق سیاه قرمز خونریزی) + گاه نکروز چربی امتدوم و مزانتر روده</p>	<p>- فیدر ۰٪ پارانشیم</p> <p>- کاهش تعداد و اندازه اسینی‌ها (فقدان آسینی) یک نمای ثابت است</p> <p>- اتساع مجرای و کلسیفیکاسیون</p> <p>- آتروفی، هیپرپلازی و متاپلازی سنجفرشی اپی‌تلیوم مجرای ارتیشاج التهابی مزمن</p> <p>- گاه اتصال جزایر باقیمانده که در ظاهر بزرگ به نظر می‌رسد.</p> <p>- جزایر لانگرهانس بدون تغییر باقی می‌ماند</p>



## نئوپلاسم‌های پانکراس

- تومورهای پانکراس (۵%) Cystic
  - ۱. سیستادنوم سروزی
  - ۲. نئوپلاسم‌های موسینی
  - ۳. نئوپلاسم‌های پاپیلری موسینی ایتراداکتال (IPMN) آدنوکارسینوم پانکراس Solid

### سیستادنوم سروزی

۷۰٪ نئوپلاسم‌های کیستیک پانکراس را دربرمی‌گیرد. عمدتاً در دهه ۷ زندگی رخ داده و در زنان دو برابر شایع‌تر است. اغلب حاوی جهش VHL می‌باشند.

در بررسی ماقروسوکوپی: کیست‌های کوچک هاوی مایع شفاف و زرد گهره‌بایی دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: ساختمان‌های کیستیک کوچک مفروش از اپی‌تلیوم مکعبی هاوی گلیکوژن (سیتوپلاسم روشن) و فاقد آنتیپی دیده می‌شوند.

### نئوپلاسم‌های موسینی سیستیک

عدمتأ در زنان و به صورت توده‌ای بدون درد با رشد آهسته در تنہ یا ده پانکراس دیده می‌شود.

در بررسی ماقروسوکوپی: کیست‌ها بزرگ، چند حفره‌ای و حاوی موسینین پسبنگ غلیظ هستند.

در بررسی میکروسکوپی: ساختمان‌های کیستیک مفروش از اپی‌تلیوم استواهای موسینی، در استرومای متراکم سلولار شبیه به استرومای تفمدان (مهمن) دیده می‌شوند. کیست‌های موسینی بر اساس آتبی سلولی و ساختار اپی‌تلیوم به صورت دیسپلازی درجه پایین، متوسط یا شدید طبقه‌بندی می‌شوند.

**نکته:** برخلاف کیست‌های سروزی تا یک سوم ممکن است با آدنوکارسینوم مهاجم همراه باشند.

## پانکراتیت اتوایمیون

نوعی از پانکراتیت مازمن است (پانکراتیت لنفوپلاسماسیتی اسکلروزان) به صورت:

- ۱. ارتشاج شدید سلول‌های لنفوپلاسماسیتی، IgG4 مثبت
- ۲. فیروز گردبادی (swirling fibrosis)
- ۳. ونولیت

در واقع جزئی از IgG4 related disease می‌باشد تشخیص این نوع اهمیت دارد زیرا به درمان استروئیدی پاسخ می‌دهد.

### سودوسیست پانکراس

عارضه شایع پانکراتیت حد است (مناطق نکروز میغانی توسط بافت فیروز احاطه می‌شود و فاقد پوشش اپی‌تلیوم است، به همین دلیل کیست کاذب می‌گویند).

محتویات کیست پر از آنزیم‌های پانکراس است (آسپیراسیون مایع ممکن است تشخیصی باشد)

۷۵٪ کیست‌های موجود در پانکراس را شامل می‌شود (۱۵-۲۵٪ کیست‌های پانکراس نئوپلاسمی هستند). عمدتاً منفرد بوده و در داخل پانکراس، یا بافت‌های اطراف مثل خلف صفاق، بین معده و کولون عرضی یا کبد دیده می‌شوند.

سودوسیست‌ها بدبندی دیواره‌دار شدن نکروز چربی همورازیک توسط بافت فیرو تشكیل می‌شوند به صورتی که حاوی بقایای نکروتیک است و توسط بافت گرانولاسیون و فیروز احاطه شده و فاقد لایه اپی‌تلیال پوشاننده هستند.

آنها اغلب خودبخود ببهود می‌یابند اما گاه دچار عفونت ثانویه می‌شوند.

## نئوپلاسم‌های پاپیلری موسینی اینتراداکتال (IPMN)

دو نمای مشخص: ۱. به شدت تهاجمی (حتی در مراحل زودرس به بافت اطراف تهاجم و تندر) ۲. واکنش شدید بافت میزبان (پاسخ دسموپلاستیک)

**میکروسکوپی:** آدنوکارسینوم با تمایز متوسط تا ضعیف به صورت ساختارهای غددی ناقص با ترشح موسین یا تجمعات سلوی بوده و الگوی رشد **تهاجمی و شدیداً ارتشمای** دارد و فیروز استرومای متراکم تومور را احاطه می‌کند.

**نکته:** تمایل بالایی به درگیری **اطراف عصب** دارد. تهاجم لنفاوی و متاستاز دوردست (ریه و استخوان) نیز شایع است. کارسینوم پانکراس تا قبل از تهاجم، اکثراً بی‌علامت است. کارسینوم سر پانکراس با ایجاد ایکتر انسدادی زودتر علامت‌دار می‌شود و کاهش وزن، بی‌اشتهاایی و ضعف عمومی نیز دیده می‌شوند در ۱۰٪ بیماران سندروم تروسو (تروموبوفلیت مهاجر) رخ می‌دهد. مارکرهای CA19-9 و CEA جهت غربالگری حساس و اختصاصی نمی‌باشند.

برخلاف نئوپلاسم‌های موسینی این ضایعات در مردان شایعتر بوده و بیشتر در سرپانکراس دیده می‌شوند. ضایعات عمدتاً در **مجاہی** اصلی پانکراس رخ می‌دهند و **فاقد استرومای** سلوکار موجود در نئوپلاسم‌های موسینوس کیستیک می‌باشند.

شبیه نئوپلاسم‌های موسینی درجات متفاوتی از دیسپلازی را نشان می‌دهند و زیرگروهی از ضایعات با آدنوکارسینوم مهاجم همراهند (به ویژه کارسینوم کولولید پانکراس) حدود ۷۰٪ دارای جهش GNAS می‌باشند.

### کارسینوم پانکراس

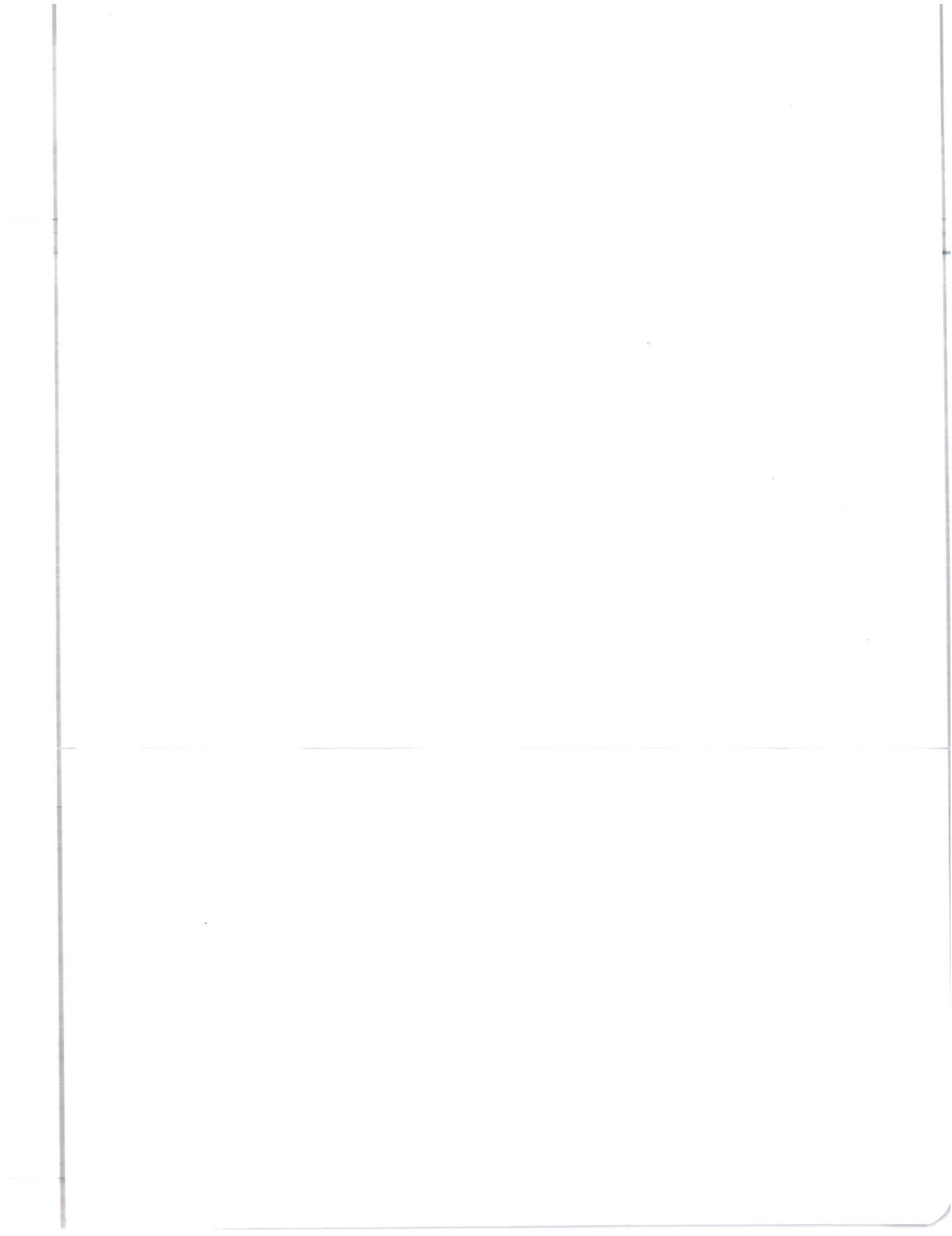
آدنوکارسینوم مجرایی مهاجم پانکراس عمدتاً در افراد مسن ۶۰-۸۰ سال دیده می‌شود.

#### ریسک فاکتورها:

- ۱- **عوامل اتنیکی:** شایعترین جهش‌ها به ترتیب زمانی وقوع و شیوع در K-RAS، SMAD4، P16 و P53 دیده می‌شود.
- ۲- **عوامل محیطی:** سیگار قوی ترین عامل محیطی است. پانکراتیت مزمن و دیابت نیز خطر بدخیمی پانکراس را افزایش می‌دهند. **جهش KRAS** شایع‌ترین انکوژن است و به صورت زودرس و حتی در ضایعات پیش‌بدخیم رخ می‌دهد.

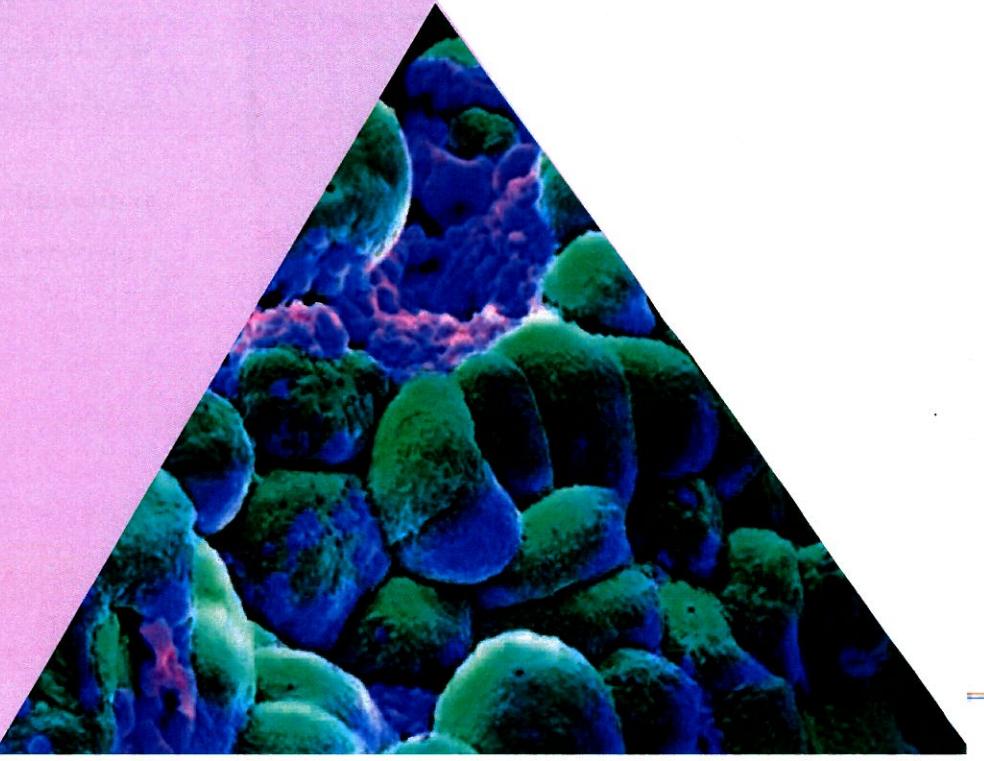
#### پاتوژنز:

سلطان پانکراس عمدتاً از مجاری منشاء می‌گیرد و از نوع آدنوکارسینوم می‌باشد. سلول‌های اپیتیلیا **مجای کوهچه و داکتول‌ها** تغییرات نئوپلاستیک غیرمهاجم (ضایعات پیش‌ساز) (Pancreatic intraepithelial neoplasm) PanIN آتیبی مختلف و سپس تغییرات تهاجمی را نشان می‌دهند که با IPMN متفاوت است و ویژگی‌های ژنتیکی **مشترک** با آدنوکارسینوم مهاجم دارد و اغلب در مجاورت کارسینوم مهاجم نیز یافت می‌شوند. در بررسی ماکروسکوپی مکان‌های شیوع بدخیمی‌های پانکراس بترتیب عبارتند از: **سلر (۴۰٪)**، منتشر (۲۰٪)، تندر (۱۵٪)، دم (۵٪) توده‌ها سفید - خاکستری بوده و اغلب قوام سفت، شکل ستاره‌ای با حدود نامنظم دارند (به علت واکنش دسموپلاستیک).



# کلیه و مجاری جمع کننده

فصل دهم



# کلیه و مجاری جمع‌کننده

کمپلکس‌های اینمنی در میکروسکوپ نوری دیده نمی‌شوند اما در میکروسکوپ الکترونی، به صورت رسوبات یا توده‌های الکترون دنس، در ساب اندوتیال، ساب اپی‌تیال یا مزانژیوم دیده می‌شود.

کمپلکس اینمنی در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس به صورت رسوبات گرانولار (از دیاد حساسیت تیپ III) مشاهده نمود.

پس از رسوب کمپلکس‌های اینمنی در کلیه، ارتشار لکوسیت به داخل گلومرول و تکثیر سلول‌های اندوتیال، مزانژیال و اپی‌تیال جداری رخ می‌دهد. کمپلکس‌های اینمنی توسط منوسیت‌ها و سلول‌های مزانژیال فاگوسیت و تجزیه شده و سپس التهاب فروکش می‌کند.

## ۲) نفریت ناشی از کمپلکس اینمنی در جا In situ

### (از دیاد حساسیت تیپ II)

در این نوع نفریت بدنیال واکنش مستقیم آنتی‌بادی با آنتی‌زن نامحلول و ثابت گلومرولی (اجزای غشای پایه) یا مولکول‌های کاشته شده در گلومرول (مثل مولکول‌های کاتیونی، DNA، محصولات باکتریایی) آسیب رخ می‌دهد. (مثل سندرم گودپاسچر).

رسوبات مزبور در میکروسکوپ نوری قابل رویت نبوده و در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس عمدتاً الگوی خطی (در کمپلکس‌های ناشی از آنتی‌زن‌های ثابت) و الگوی گرانولار (در کمپلکس‌های ناشی از آنتی‌زن‌های کاشته شده) مشاهده می‌شود.

**نکته:** کمپلکس‌های رسوب یافته در مناطق پروگریمال GBM یا غشای پایه گلومرولی (یعنی نواحی اندوتیال و زیر اندوتیال)، واکنش التهابی را در گلومرول تحريك می‌کنند در حالیکه کمپلکس‌های مستقر در ناحیه دیستال GBM (اپی‌تیال و زیراپی‌تیال) عمدتاً غیرالتهابی هستند.

اجزای دیواره مویرگ گلومرولی عبارتست از:

(۱) سلول اندوتیال سورافادار

(۲) غشای پایه گلومرولی (GBM): متشکل از سه لایه است:

لایه مرکزی ضخیم (لامینا دنسا)، لایه نازک داخلی (lamina rara interna) و لایه نازک خارجی (lamina rara externa)

GBM حاوی کلاژن (عمدتاً تیپ ۴)، لامینین، فیبرونکتین و پروتوگلیکان‌های پلی‌آنیونیک است.

(۳) پودوسیت‌ها: اپی‌تیلیوم احتسابی کپسول بومن است. در بین زوائد

پاپی، دیافراگمی نازک، متشکل از نفرین مشاهده می‌شود. (نفرین یک گلیکوپروتئین ترنس ممبران و جزء اصلی شکاف‌های دیافراگمی بین زوائد پایی مجاور است و همراه با پروتئین‌های دیگر از جمله پودوسین نقش مهمی در حفظ عملکرد تراواپی GBM دارد.)

(۴) سلول‌های مزانژیومی: این سلول‌ها دارای خواص انقباضی، فاگوسیتیک، تولید ماتریکس و کلاژن و تولید مدیاتورهای فعال بوده و توانایی تکثیر نیز دارند.

## بیماری‌های گلومرولی

گلومرولونفریت‌ها با ۳ مکانیسم ایجاد می‌شوند:

### ۱) نفریت ناشی از کمپلکس اینمنی در گردش

#### (از دیاد حساسیت تیپ III Circulatory

آنتی‌زن می‌تواند به ۲ شکل باشد: انده‌آن (گلومرولوباتی SLE) یا اگزوآن (متاعقب عفونت استریتوکوک، هپاتیت B، مalaria، تریونماپالیدوم، HIV).

آنتی‌زن هر چه که باشد کمپلکس‌های آنتی‌آن - آنتی‌بادی در گردش تشکیل شده و در گلومرول به دام می‌افتد و با واسطه کمپلمان یا مستقل از آن سبب آسیب می‌شود.



### (۳) بیماری‌های گلومرولی ناشی از فعال سازی

#### کمپلمان

علت آن ایجاد اتوآنتی‌بادی‌های اکستابی علیه اجزای کمپلمان است. Dense deposit disease و HUS بیماری‌هایی هستند که در این دسته قرار می‌گیرند.

#### انواع بیماری‌های گلومرولی

##### ◆ سندرم‌های نفروتیک (NS):

با پروتئینوری شدید ( $3/5\text{g/day}$ ), هیپوالبومینمی، ادم شدید، هیپرلیپیدمی و لیپیدوری مشخص می‌شود.

هادنه ابتدایی، افتلال در مدار مویرگ‌های گلومرول است که منجر به افزایش تراوایی نسبت به پروتئین‌های پلاسمایی می‌شود.

مهمترین افتلالات اولیه منجر به سندرم نفروتیک، گلومرولوپاتی مembrano (در بزرگسالان) و نفروز لیپوئید (در اطفال) است. در عین حال شایعترین علل سیستمیک سندرم نفروتیک، لوپوس اریتماتو، دیابت و آمیلوئیدوز می‌باشند.

① بیماری تغییر انداز یا نفروز لیپوئید (MCD): شایعترین علت سندرم نفروتیک در کودکان است. افزایش فشار خون دیده نمی‌شود و از دست دادن پروتئین محدود به پروتئین‌های کوچک (عمده آلبومین) است (Selective proteinuria) است. باعث از دست رفتن زوائد پایی فاکتورهای مشتق از سلول T، باعث از دست رفتن زوائد پایی پودوسيت‌ها می‌شود.

در میکروسکوب نوری هیچ یافته‌ای وجود ندارد (طبیعی).

سلول‌های لوله نزدیک مملو از پروتئین و چربی هستند.

در میکروسکوب الکترونی از بین (فتن منتشر (زوائد پایی

پودوسيت‌ها) دیده می‌شود ( تنها اختلال گلومرولی)

بیش از ۹۰٪ کودکان به درمان استروئید پاسخ داده اما دو سوم عود می‌کنند. کمتر از ۵٪ موارد با بیماری مزمن و عدم پاسخ به استروئید احتمالاً FSGS بوده‌اند.

**(۲) گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال (FSGS):** با ابتلاء برخی از گلومرول‌ها و نه همه آنها (فوکال) و درگیری بخشی از گلومرول (سگمنتال) مشخص می‌شود.

**که نکته:** درگیری بخشی از یک گلومرول، سگمنتال و درگیری بخش وسیعی از یک گلومرول، گلوبال نامیده می‌شود. اگر بیش از ۵۰٪ گلومرول‌ها گرفتار شوند درگیری فوکال بوده و اگر تعداد زیادی گلومرول ( $<50\%$ ) درگیر شوند گرفتاری دیفیوز خواهد بود. پاتوژن: عامل آغازگر FSGF آسیب به پودوسيت‌ها (آسیب اپی‌تیالی می‌باشد.

#### علل: FSGS

- علل اولیه (جهش در ژن اسکلت سلولی پودوسيت‌ها مثل پودوسين):  $20\%-30\%$  موارد

- علل ثانویه (شایع‌تر): مهمترین علل:

✓ نفروپاتی HIV

✓ نفروپاتی معتادین به هروئین

**که نکته: افتراق** FSGS از MCD به عنوان علت سندرم نفروتیک در اطفال اهمیت دارد زیرا سیر بالینی شدیدتر، احتمال بروز هماچوری و HTN در FSGS شایع‌تر و پاسخ به درمان با کورتیکواستروئید فحیف می‌باشد. پروتئین اوری از نوع غیرانتفاہی می‌باشد و طی ۱۰ سال به سمت ESRD پیشرفت می‌کند و تعدادی به دنبال پیوند عود می‌کند.



در بررسی میکروسکوپ نوری: تغییر اساسی **ضخیمه شدگی منتشر GBM** است.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوبات **گرانول** ایمونوگلوبولین و کمپلمان در طول **GBM** مشهود است.

در میکروسکوپ الکترونی: افزایش ضخامت **GBM** ناشی از (رسوبات ساب اپیتلیال دیده می‌شود که از یکدیگر توسط برآمدگی‌های کوچک و نیزه‌ای شکل **ماتریکس GBM** جدا می‌شوند (**الگوی نیزه و گندی با dome & spike**). با پیشرفت بیماری، رسوبات کاتابولیزه و محو شده و حفراتی در **GBM** بر جا می‌ماند. در مراحل پیشرفته‌تر، گلومرول اسکلروزه و هیالینیزه خواهد شد. به علاوه، از دست رفتن زواید پایی پودوسیت نیز دیده می‌شود.

✓ در میکروسکوپ نوری، گرفتاری گلومرول‌های مجاور مدولا (Juxtamedullary) به صورت **افزایش ماتریکس مجازیه‌منی**، **کلپس لومن مویرگ‌ها**، توده‌های هیالن (هیالینوزی) و ماکروفازهای کف آلووده حاوی قطرات لبید دیده می‌شود. در مراحل پیشرفته گلومرول کاملاً اسکلروز، بوده (Global Sclerosis) همراه با آتروفی توبول و فیبروز بینابینی دیده می‌شود.

✓ در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوبات **IgM** و کمپلمان در نواحی هیالینوز (رسوب توده‌های هیالین) مشاهده می‌شود.

✓ در میکروسکوپ الکترونی: آسیب پودوسیت‌ها و از دست رفتن زواید پایی آنها علامت اصلی FSGS است (MCD)

برخلاف بیماری **MCD**، پروتئینوری غیرانتهابی است و به درمان با کورتیکواستروئید پاسخ نمی‌دهد.

#### ۴) گلومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو (MPGN):

- برخی فقط با هماچوری و پروتئینوری غیرنفروتیک و تعدادی به صورت نفروتیک - نفریتیک ظاهر می‌یابند (۵٪).
- در کل پروگنوز نوع MPGNI ضعیف است (۴۰٪ ESRD)

#### • MPGNI Tip I:

شایعتر بوده (دو سوم موارد) و احتمالاً توسط **کمپلکس ایمنی** در گردش ایجاد می‌شود که غالباً آنتی‌ژن اولیه شناخته شده نیست. برخی علل شناخته شده (علل ثانویه) عبارتند از:

HBV ✓  
HCV ✓

لوبوس اریتماتو، بیماری‌های مژمن کبدی  
شانته‌های آلوود دهلیزی - بطنی

غفعونی‌های باکتریایی مژمن همراه با آنتی‌ژنمی دایمی یا دوره‌ای

#### • (Dense deposit disease) II MPGNI

یک سوم موارد را شامل می‌شود و اختلال اساسی، فعالیت بیش از حد کمپلمان است. (به دلیل وجود **C3 Nephritic Factor**) که می‌تواند از مسیرهای فرعی کمپلمان را فعال کند.

#### :Collapsing FSGS

یک واریان مورفوЛОژیک FSGS است که مشخصه آن **کلپس** و **اسکلروز** تمام گلومرول و **هیپرپلازی پودوسیت‌ها** است. علت آن درونزاد یا HIV بوده بیماری شدید و با پروگنوز بسیار بد ایجاد می‌کند.

#### ۳) گلومرولونفریت ممبرانو (MGN):

معمولًا بالغین ۳۰ تا ۶۰ ساله با سیر آرام و پیشرفت آهسته علل:

الف) **اولیه**: شایعترین علت، ایدیوپاتیک (اولیه) است (۸۵٪ موارد): به واسطه اتوآنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن پودوسیت (PLA2R)

ب) **ثانویه**:

۱. **عفونت‌ها**: HBV، مalaria، شیستوزومیاز، سیفیلیس

۲. **توموژهای بدفهمیم**: کارسینوم ریه، کولون، ملانوم

۳. **افتلالات فودایمنی**:

۴. **داروها**: پنی‌سیلامین، کابتوریبل، NSAID

۵. **نمک‌های غیرآلی**: طلا - جیوه

**پاتوژن**: گلومرولونفریت مژمن **کمپلکس ایمنی** به واسطه‌ی Ab درجا (in situ) علیه آنتی‌ژن اندوژن یا آنتی‌ژن خارجی کاشته شده در گلومرول.

تظاهرات کلاسیک آنها در میکروسکوپ نوری شبیه به MPGН تیپ I است. در **میکروسکوپ** ایمونوفلورسانس، رنگ پذیری روشن مویرگهای مزانزیال و گلومرولی از نظر C3 دیده می‌شود.

- در **میکروسکوپ الکترونی** در C3GN :
- رسوب‌های موومی با تراکم الکترونی بالا در مزانزیوم و ساب اندوتیلیوم دیده می‌شود.

#### ◦ نمای بیماری رسوب متراکم در میکروسکوپ الکترونی

در اثر رسوب C3 لامینادنسا و فضای ساب اندوتیلیال به ساختمانی نامنظم و با تراکم بالا تبدیل می‌شود.

پاتولوژی: تنظیم نامناسب کمپلمان به دلیل اختلال ارثی یا اکتسابی مسیر فرعی کمپلمان: C3NF یا چهش فکتور H و I (فاکتورهای تنظیم کمپلمان) یا آنتی‌بادی علیه فاکتور H.

#### ◆ سندروم های نفریتیک:

سندروم نفریتیک با آغاز هاد هماچویی، پروتئینوری ففیف تا متوسط، درجاتی از ازوتمی و الیگوری و افزایش فشار فون مشخص می‌شود.

آنچه زن محرك ممکن است اگزوژن (بدنبال عفونت استرپتوکوک، پنوموکوک، استافیلوکوک، اوریون، سرخک، آبله مرغان، هپاتیت B و C) یا اندوژن (نفریت لوپوسی) باشد.

گلومرولونفریت پرولیفراتیو منتشر مشخصه سندرم‌های نفریتیک است که با تکثیر منتشر سلول‌های گلومرولی و اغلب ارتash لکوستی همراه هستند.

(۱) **گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوک (PSGN)**  
PSGN کلاسیک ۱ تا ۴ هفته بعد از بهبودی فارنزیت یا عفونت پوستی با استرپتوکوک  $\beta$  همولیتیک گروه A، رخ می‌دهد. به صورت ادم، ازوتمی، هایپرترشن، هماچوری واضح (تظاهر سندروم نفریتیک حاد) ظاهر می‌یابند.

پاتولوژی: فعل شدن کمپلمان از مسیر کلاسیک به دنبال رسوب کمپلکس ایمنی در گلومرول رخ می‌دهد.

در میکروسکوپ نوری: هر دو نوع (I، II) خصوصیات مشابه دارند. گلومرول‌ها بزرگ شده و نمای لبوال داشته، **تکثیر سلول‌های مزانزیال** (labular accentuation) و **اندوتیلیال** و ارتash لکوستی را نشان می‌دهند.

◦ **GBM** **ضدیم** شده و شکاف دار بنظر می‌رسد که در رنگ آمیزی نقره یا پریودیک اسید شیف (PAS) ظاهر دو جداره شبیه خط آهن (tram track) را نشان می‌دهد.

#### ◦ در **میکروسکوپ ایمونوفلورسانس :**

- MPGН I : رسوبات C3 با الگوی گرانولار نامنظم دیده می‌شود و اغلب C4، C1q، IgG نیز وجود دارد.

(نشانه پاتولوژی کمپلکس ایمنی و فعالیت **کلاسیک** کمپلمان)

- MPGН II : فقط C3 به صورت کانون‌های خطی - گرانولار در غشای پایه و در مزانزیوم به صورت تجمعات حلقوی (Mesengial ring) وجود دارد. C1q، IgG و C4 معمولاً دیده نمی‌شود. (نشانه مسیر فرعی کمپلمان)

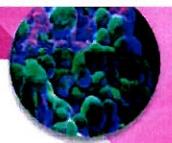
#### ◦ در **میکروسکوپ الکترونی :**

- MPGН I : رسوبات الکترونی دنس مجزا در ساب اندوتیلیال دیده می‌شود.

- MPGН II : به دلیل رسوب ماده‌ای متراکم (با منشاء ناشناخته) لامینادنسا و فضای زیر اندوتیلیال GBM به صورت **نواری شکل** و **نامنظم** و **با تراکم بالا** دیده می‌شود  
(علت نامگذاری Dense deposit disease)  
در MGN، رسوب ساب اپیتیلیال و در MPGН رسوب ساب اندوتیلیال مشاهده می‌شود.

## گلومرولوپاتی C3

شامل دو بیماری رسوب متراکم (MPGN تیپ II) و گلومرولونفریت C3 است. افتراق با توجه به نمای آنها در میکروسکوپ الکترونی است.



**در میکروسکوپ نوری:** گلومرول‌ها ممکن است طبیعی باشند یا **پهن شدگی مزانزیال** و التهاب را به صورت سگمنتال (GN) فوکال پرولیفراتیو یا منتشر (GN) مزانزیو پرولیفراتیو) یا کرستیک نشان دهند.

**در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس:** علامت اصلی، رسبو IgA در مزانزیوم است. (همراه با C3 و فقدان، (C1q

**در میکروسکوپ الکترونی:** رسوبات متراکم در مزانزیوم دیده می‌شود.

**نکته:** برخی، بیماری برگر را نوع محدود پوربورای هنوز شوئن لاین می‌دانند. (بیماری سیستمیک با درگیری گوارشی، مفصلی و پوستی علاوه بر درگیری کلیه)

**(۳) نفریت‌های ارثی** به انواعی از بیماری‌های گلومرولی شامل **سندروم آپیورت و بیماری غشای پایه نازک** گفته می‌شود که به علت چهش در زن‌های کدکننده پروتئین‌های GBM ایجاد می‌شود. مهمترین مورد آن **سندروم آپیورت** است که با نفریت همراه با کری عصبی و اختلالات چشمی از جمله در رفتگی عدسی، کاتاراكت خلفی و دیستروفی قرنیه مشخص می‌شود. افراد مبتلا در سنین ۵-۲۰ سالگی به علت هماچوری و پروتئینوری و نارسایی کلیوی به پزشک مراجعه می‌کنند.

بیماری از نظر توارث ناهمگون بوده و هر سه توارث وابسته به X (شایعتر)، اتوزوم غالب و اتوزوم مغلوب می‌تواند دیده شود. در توارث وابسته به X، چهش در زن سازنده زنجیره ۰۵ کلاژن تیپ ۴ وجود دارد که مردان را بیشتر و شدیدتر از زنان مبتلا می‌کند.

**نکته:** بیماری غشای پایه نازک شایع‌ترین علت هماچوری دائمی با سیر خوش‌خیم به نام **هماپمودی فامیلی فوشن** فیم است.

**در میکروسکوپ نوری:** شاخص‌ترین تعییر، افزایش منتشر سلولاریتی در همه گلومرول‌ها است (GN منتشر)

تکثیر و تورم سلول‌های مزانزیال و **اندوتیال همراه با اتساع التهابی نوتروفیل و منوسیت** دیده می‌شود. در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوبات کمپلکس ایمنی IgG و کمپلمان با نامی **گرانولار** در دیواره مویرگ و بعضی نواحی مزانزیوم دیده می‌شود که معمولاً طی ۲ ماه پاک می‌گردند.

**در میکروسکوپ الکترونی:** عمدتاً رسوبات کمپلکس ایمنی به صورت **Sub epithelial hump** (شبیه کوهان شتر) در GBM دیده می‌شود. در تعداد کمی با آسیب شدیدتر تشکیل کرست (هلال) در گلومرول دیده می‌شود.

**کاهش کمپلمان سرم** شایع است. (مهمن)

**(۲) نفروپاتی IgA (Berger's Disease)** شایع‌ترین علت سندروم نفریتیک و شایع‌ترین بیماری گلومرولی در جهان است که با بیوپسی کلیه تشخیص داده می‌شود.

بیماری در اطفال و جوانان روی می‌دهد و با هماچوری واضح یا میکروسکوپی ۱-۲ روز پس از عفونت دستگاه تنفسی (و با شیوع کمتر عفونت دستگاه گوارش) مراجعت می‌کنند. هماچوری هر چند ماه یکبار عود می‌کند و اغلب بیماری با کمردرد همراه است.

نفروپاتی IgA با اختلال در تولید و پاکسازی IgA1 (یک نوع IgA با گلیکوزیلاسیون غیرطبیعی) همراه است. در ۵۰٪ موارد سرم افزایش نشان می‌دهد کمپلمان طبیعی است. در اینجا مسیر آلتراستیو کمپلمان فعال شده و سایر اجزای اولیه کمپلمان نقشی ندارند.

(به دلیل رسبو C3 و فقدان C1q (اجزای اولیه کمپلمان))

**نکته:** IgA نفروپاتی به طور ثانویه در بیماری سلیاک و سیروز رخ می‌دهد.



### أنواع آن:

١. ایدیوباتیک
٢. عارضه‌ی هر یک از انواع GN ناشی از کمپلکس ایمنی:  
  - ✓ لوپوس اریتماتو (PSGN)
  - ✓ پس از عفونت
  - ✓ هنخ شوئن لاین و IgA نفروپاتی

### ٣) با فقدان کمپلکس (pauci immune) RPGN III :

ایمنی یا آنتی‌بادی علیه GBM در میکروسکوپ الکترونی و ایمونوفلورسانس مشخص می‌شود و مشخصاً ANCA در سرم یافته می‌شود. برخی جزئی از یک واسکولیت سیستمیک مثل پلی‌آنزیت میکروسکوپی یا وگنر می‌باشد.

**نکته مهم:** پروگنووز در RPGN به تعداد هلال‌ها (Crescent) بستگی دارد. بیمارانی که کمتر از ۸۰٪ گلومرول هایشان هلال دارند پروگنووز بهتری نسبت به سایرین با درصد بالاتر هلال دارند.

### در بررسی میکروسکوپیک: در اغلب گلومرول‌ها هلال

(crescent) دیده می‌شود که از تکثیر سلول‌های اپی‌تلیوم جدار بیرون، ارتضاح منوسیت و ماکروفاز و قرارگیری رشته‌های فیبرین در بین سلول‌ها به وجود می‌آید. یک نوع تکثیر سلولی خارج حلقه‌های مویرگی می‌باشد.

#### (extacapillary)

در RPGN تیپ I در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس رنگ-پذیری فقط شدید برای IgG و C3 در طول GBM دیده می‌شود.

در RPGN تیپ II الگوی رسو بگرانول در GBM دیده می‌شود

در RPGN تیپ III، رنگ آمیزی‌ها منفی است فقط در RPGN تیپ II در میکروسکوپ الکترونی ممکن است کمپلکس ایمنی با تراکم الکترونی بالا در گلومرول دیده شود.

در کل وجود پارچه‌ی در GBM در میکروسکوپ الکترونی نیز مطرح کننده RPGN است.

در میکروسکوپ نوری: گلومرول‌ها حتی تا اواخر بیماری طبیعی به نظر می‌رسند. با پیشرفت بیماری اسکلرولز گلومرول و عروقی، آتروفی توبولار و فیبروز بینایی دیده می‌شود.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوب ایمنی وجود ندارد.

در میکروسکوپ الکترونی: در ابتدا GBM نازک به نظر می‌رسد در مراحل بعدی غشای پایه گلومرول‌ها در برخی نقاط ضخیم می‌شود لامینا دنسا شکافدار شده و نمای سبد بافتی شده (Basket Weave) به خود می‌گیرد. (نمای سندروم آپورت)

برخلاف سندروم آپورت، تنها یافته‌ی مورفولوژی بیماری غشای پایه نازک، نازک شد متنشد و یگدست غسای پایه گلومرولی است.

### ◆ گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده (کرستیک) (RPGN) :

یک افتلال بالینی با ویژگی‌های سندروم نفریتیک همراه با کاهش پیشرونده عملکرد کلیه و الیگوری شدید است (یک شکل اتیولوژیک خاص از GN نیست). که در عرض چند هفته تا چندماه منجر به نارسایی پیشرونده کلیوی می‌شود.

RPGN علل متعددی دارد که اغلب به علت آسیب ایمونولوژیک رخ می‌دهد و در سه گروه تقسیم‌بندی می‌شود:

(۱) RPGN I: از نوع ازدیاد حساسیت تیپ II (با واسطه آنتی‌بادی GBM) بوده و با رسوبات فقط IgG و C3 روی GBM مشخص می‌شود.

### أنواع آن:

ایدیوباتیک ✓

گودپاسچر (درگیری همزمان ریه به صورت خونریزی ریوی): آنتی‌بادی علیه غشای پایه مویرگ آلوئولی.

(۲) RPGN II: از نوع ازدیاد حساسیت تیپ III (ناشی از کمپلکس ایمنی) بوده با رسوبات بگرانول کمپلکس ایمنی (الگوی مشخصه Humpy – bumpy) مشخص می‌شود. این نوع، ۴۴٪ موارد RPGN را دربرمی‌گیرد. در میکروسکوپ الکترونی رسوبات پراکنده دیده می‌شود.



## بیماری‌های توبولار و بافت بینایینی

### تفیریت توبولی - بینایینی (TIN)

به گروهی از بیماری‌های التهابی کلیه که به طور اولیه توبول و بافت بینایینی را درگیر می‌کنند اطلاق می‌شود. گلومرول‌ها ممکن است عاری از بیماری باشند یا در انتهای سیر بیماری مبتلا گردند.

#### پیلونفریت حاد:

در بررسی ماکروسکوپیک: بیماری ممکن است یک طرفه یا دو طرفه باشد. کلیه مبتلا اندازه طبیعی یا بزرگ شده داشته و آبسه‌های مجرما، برگسته و زرد رنگ منتشر در سطح آن مشهود است.

**در بررسی میکروسکوپیک: نکروز میهانی مشخصه بافتی پیلونفریت حاد است. نکروز چرکی یا تشکیل آبسه در کلیه از مراحل بعدی دیده می‌شود. التهاب در مراحل اولیه محدود به بافت بینایینی است اما سپس آبسه به داخل توبول‌ها پاره شده، تجمعات نوتروفیل در داخل نفرون‌ها و تشکیل WBC Cast دیده می‌شود.**

شکل دوم و نادر پیلونفریت، **نکروز پاپیلاری** است. عوامل خطر آن دیابت، انسداد دستگاه ادراری و آنمی سیکل سل است. از مجموعه‌ی نکروز ایسکمیک و نکروز چربی نوک هرم‌های کلیه است (پاپیلاری کلیه).

درگیری لوکال یا منتشر پاپی‌ها وجود دارد. در نمای میکروسکوپی نکروز انعقادی و ارتضاح نوتروفیل در نوک پاپی‌ها دیده می‌شود.

#### پیلونفریت مزمن:

التهاب بافت بینایینی کلیه همراه با ایجاد اسکار و دفرمیتی سیستم پیلوکالیسیل است و به دو صورت دیده می‌شود: پیلونفریت انسدادی مزمن، پیلونفریت مزمن همراه با ریفلакс (شایتر).

**در بررسی ماکروسکوپیک: درگیری ممکن است یک یا دو طرفه باشد. حتی در درگیری دوطرفه کلیه‌ها به طور یکسان آسیب ندیده و اسکار غیر قرینه است.**

**نکته:** در گلومeronفریت مزمن و نفرواسکلروز خوش خیم کلیه‌ها به طور قرینه دچار چروکیدگی می‌شوند.

علامت اصلی پیلونفریت مزمن ایجاد اسکار در لگنچه، کالیس‌ها یا هر دو است که منجر به صاف شدن نوک پاپی‌ها و دفرمیتی کالیس‌ها می‌شود.



## نفروپاتی آنالزیکها

در مصرف مقادیر فراوان مسکن‌ها و ترکیب آنها با هم، اولین پدیده نکروزپایلا و دومین حادثه نفریت بینایینی پارانشیم کلیه است.

یافته دیگر Cast‌های بروتئینی ( شامل پروتئین‌های هورسفال، هموگلوبین و سایر بروتئین‌های پلاسمایی است) و در ATN با آسیب crushing، کاست حاوی میوگلوبین در توبول‌های دیستال و مجاري جمع کننده است.

در یافته بینایینی نیزارتشاه التهابی و ادم دیده می‌شود. ممکن است پارگی غشاء پایه توبول هم ایجاد شود.

(Tubulorrhesis)

در ATN نفروتوکسیک: بیشترین حد نکروز در توبول پروگزیمال دیده می‌شود و غشاهای پایه عموماً دست نخورد هستند. خصوصیات مورفولوژیک اساساً بین دو نوع مشابه می‌باشد.

## بیماری‌های عروقی کلیه

### نفرواسکلروز خوش‌خیم (آرتربیولواسکلروز هیالن)

به اسکلروز شریان‌های کوچک و آرتربیول‌های کلیه گفته می‌شود که شدیداً با هایپرتنشن مرتبط است. در سن بالای ۶۰ سال شایع بوده شدت آن در حضور دیابت و فشار خون افزایش می‌باشد.

در بررسی ماکروسکوپیک: کلیه‌ها به صورت متقارن آرتروفیه هستند، با سطح گرانولر شبیه چرم دانه‌دار (grain leather).

در بررسی میکروسکوپیک: تغییر آناتومیک اصلی، آرتربیولواسکلروز هیالن (افزایش ضخامت همگن و صورتی رنگ هیالن دیواره آرتربیول‌ها) است که منجر به محوشدن لومن مرگ می‌شود.

تغییرات عروقی منجر به ایسکمی شده و تمامی ساختارهای کلیه، آرتوفی ایسکمیک نشان می‌دهند. در موارد پیشرفت، گلومرول‌ها هیالینزه می‌شود آرتروفی توبول، فیبروز بینایینی، و ارتشاح لنفویستی پراکنده وجود دارد.

در عروق خونی بزرگتر (شریان‌های قوسی و بین لوبی)، «هیپرپلازی فیبروالاستیک»، به صورت دو تابی شدن لایه الاستیک داخلی و افزایش ضخامت فیبروز مدیا و ضخیم شدن اینتیما مشاهده می‌شود.

در بررسی ماکروسکوپی: پاپیلاهای نکروتیک بعلت تجمع مواد حاصل از تجزیه فناستین و سایر پیگمان‌های شبیه لیبوفوشیپن، زرد - قهوه‌ای به نظر می‌رسند.

در بررسی میکروسکوپی: در مناطق نکروز انقادی، کلیسیفیکاسیون دیستروفیک دیده می‌شود. در کورتکس مجاور پاپیلاهای نکروزه، آتروفی توبول، فیبروز بینایینی و التهاب مشاهده می‌شود.

عروق کوچک در پاپیلاها و زیرمخاط دستگاه ادراری، افزایش ضخامت غشای پایه (PAS مثبت) را نشان می‌دهند

**نکته:** سوءصرف آنالزیک سبب افزایش میزان بروز کارسینوم

ترنزیشنال لگنچه یا مثانه می‌شود.

این مطلب در راینر ۲۰۱۸ بیان نشده است به علت اهمیت مطلب در سال‌های گذشته در کتاب حفظ شده است.

### نکروز توبولی حاد (ATN)

مشخصه آن تخریب سلول‌های اپیتلیال توبول‌ها، کاهش حاد در عملکرد کلیه به همراه کست‌های گرانولر و سلول‌های توبولی در ادرار است.

شایع‌ترین علت نارسایی حاد کلیه (ARF) است، دو نوع است:

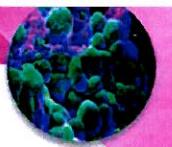
۱. ایسکمیک ATN

۲. نفروتوکسیک ATN

حوادث اصلی در بیماری‌زایی هر دو نوع ATN، آسیب توبولی و اختلال جریان خون عروقی است.

در بررسی مورفولوژی: در ATN ایسکمیک، نکروز در بخش مستقیم توبول نزدیک و بخش ضخیم بالارونده شایع‌تر است اما هیچ قسمتی از توبول‌های پروگزیمال یا دیستال در امان نیستند.

تغییرات توبول‌ها شامل: محوشدن حاشیه‌ی مساوکی لوله نزدیک، تاول و ریزش سلول‌های حاشیه‌ی مساوکی، واکوئولیزاسیون و جدا شدن سلول‌ها از غشای پایه توبولی و ریزش به داخل ادرار.



## بیماری‌های کیستیک کلیه

منشأ کیست در کلیه، توبول‌های کلیه است.

### کیست‌های ساده (Simple Cyst)

ضایعات منفرد یا متعدد که مفروش از غشای نازک حاوی یک لایه اپی‌تیلیوم مکبی یا پهن یا آتروفیک بوده و توسط مایع شفاف پر شده‌اند.  
عمدتاً در کورتکس کلیه یافت می‌شود.

### کیست‌های اکتسابی مرتبط با دیالیز

در کلیه‌های بیماران مبتلا به ESRD با سابقه دیالیز طولانی، ایجاد می‌شوند. هم در کورتکس و هم در مدلولاً ممکن است دیده شوند. خطر آنها بروز آدنوم یا آدنوکارسینوم در دیواره کیست است.

### بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوژوم غالب (بزرگسالان) (ADPKD)

این بیماری با کیست‌های متعدد در هر دو کلیه و در هر سطحی از نفرون (از توبول تا مجاری جمع کننده، گاه کپسول بومن و کلافه گلومرولی) مشخص می‌شود.  
بیماری از نظر رُتینیکی، هتروژن بوده توسط حداقل دو ژن اتوژوم غالب با نفوذ بالا به ارث می‌رسد که عبارتند از:

- ✓ ژن PKD1: (در ۸۵-۹۰٪ موارد) بر روی کروموزوم ۱۶
- ✓ ژن PKD2: (۱۰-۱۵٪ موارد) بر روی کروموزوم ۴

**کنکته:** جهش در یکی از دو ژن، فنتوپ مشابهی را ایجاد می‌کند.  
شایعترین شکایت بیمار درد پهلو است. هماچوری نیز شایع است.  
مهمترین عوارض بیماری، HTN و UTI هستند، به صورت همراه آنوریسم بری حلقه ویلیس و خونریزی ساب آراکنوتید نیز ممکن است دیده شود.

در بررسی میکروسکوپیک: کلیه‌ها بسیار بزرگ و حاوی کیست‌های متعدد بدون پارانشیم بینایی مملو از مایع شفاف، کدر یا هموراژیک هستند.

در بررسی میکروسکوپی، کیست‌ها عمدتاً پوشش آتروفیک داشته و مقداری پارانشیم طبیعی در بین آنها پراکنده است. فشار کیست‌ها می‌تواند منجر به آتروفی ایسکمیک بافت کلیه شوند.

## نفرواسکلروز بدخیم

نتیجه افزایش فشار فون بدفیم (BP>200/120mmHg) در عروق سراسر بدن، آرتربیولواسکلروز بدخیم و اختلال کلیوی ناشی از آن است که نفرواسکلروز بدخیم نامیده می‌شود. سندروم کامل: ادم پایی، انسفالوپاتی، اختلال قلبی عروقی و نارسایی مشخص کلیوی.

در بررسی ماکروسکوپیک: کلیه‌ها اندازه طبیعی یا کاهش یافته دارند و خونریزی‌های پتشی مانند سرسوزنی و کوچک در سطح کورتکس به آن نمای گزش ۵ک (Flea-bitten) می‌دهد.

نمای میکروسکوپی نفرواسکلروز بدخیم:

۱. نکروز فیبرینوئید در آرتربیول
۲. نمای پوست پیازی در سلول‌های انتیما که به آن آرتربیولواسکلروز هیپرپلاستیک (منجر به باریک شدن لومن آرتربیول‌ها و انسداد آنها می‌شود) می‌گویند.
۳. نکروز و لخته درون عروق گلومرول

## میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک (TMA)

مشخصه آنها ترومبوز عروق کوچک است که با تریاد بالینی آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی و نارسایی کلیه تظاهر می‌یابند. مهمترین این بیماری‌ها، HUS و TTP است.

### نمای میکروسکوپی TMA:

- ۱- ترومبوز در مویرگ‌های گلومرولی و آرتربیول‌ها
- ۲- آسیب اندوتیلیوم شامل انساع فضای ساب اندوتیلیوم و جدا شدن GBM
- ۳- لیز سلول‌های مزانزیال

## بیماری مزمن کلیه (CKD)

نمای ماکروسکوپی کلاسیک چروکیدگی متقاضن کلیه‌ها است. نمای میکروسکوپی ثابت (بدون توجه به اتیولوزی) اسکار پیشرفتہ گلومرول‌ها است. فیبروز بینایینی و ارتشاج لنفوسيتی نیز دیده می‌شود.



## تومورهای دستگاه ادراری

انواع خوش خیم عبارتند از:  
آدنوم‌های کورتیکال پاپیلری (با قطر  $< 0.5\text{ cm}$ )

### انکوستوم

تومورهای خوش خیم است که منشاً آن سلول‌های intercalated در مجاري جمع کننده است.  
اختلال در کروموزوم یک و ۷ مشاهده می‌شود (وجه افتراق از سایر تومورهای کلیه).

#### مشخصه بافت شناسی انکوستوم

۱. ازدیاد میتوکندری‌ها که منجر به رنگ برتنه تومور می‌شود
۲. سیتوپلاسم ظرفی گرانولر اتوژنوفیلی
۳. اسکار مرکزی ستاره مانند در تصویربرداری ایجاد می‌کند.

تومورهای فوتش فیم اهمیت بالینی ندارند.

انواع بدخیم عبارتند از:

- ✓ کارسینوم سلول کلیوی (شایعترین)
- ✓ تومور ویلمز (نفروپلاستوم)
- ✓ تومورهای اولیه کالیس و لکنچه

### کارسینوم سلول کلیوی (RCC)

ربیسک فاکتورهای RCC:

- ✓ مصرف سیگار، فشارخون و چاقی
- ✓ تماس با کادمیوم
- ✓ بیماری پلی کیستیک اکتسابی کلیه
- ✓ عوامل ژنتیکی

انواع RCC عبارتند از:

#### کارسینوم سلول شفاف (Clear cell C.)

شایع‌ترین زیرگروه RCC بوده  $70\%-80\%$  موارد را به خود اختصاص می‌دهد. بیماری ممکن است اسپورادیک یا فامیلیال باشد و عمدتاً علت اصلی بروز کارسینوم سلول شفاف حذف هر دو آن **VHL** است.

**نکته:** بیماری فون هیبل لینداو (VHL)، توارث اتوژنوم غالباً داشته و همراه با همانزیوبلاستوم مخچه و رتین، کیست‌های کلیوی دوطرفه، کارسینوم سلول شفاف کلیوی دوطرفه و متعدد دیده می‌شود.  
اختلال ژنتیکی دیگر در سایر موارد خانوادگی غیر مرتبط با VHL ← اختلال 3P.

## پاتولوژی

### بیماری کلیه پلی کیستیک اتوژنوم مغلوب

#### (دوران کودکی)

بیماری به زیرگروه‌های حوالی زایمان، دوران نوزادی، دوران شیرخوارگی و دوران جوانی تقسیم می‌شود که دو نوع اول شایع‌ترند. ژن مزبور بر روی کروموزوم ۶P واقع بوده، یک گیرنده غشایی به نام فیبروسیستین می‌سازد که در عملکرد مژک‌های سلول اپیتلیال توبول دخیلنده.

در بررسی ماکروسکوپیک، کیست‌های کوچک و متعدد در کورتکس و مدولا که نمای اسفنجی به کلیه می‌دهد. کانال‌های بلند و متسع، با زاویه قائم نسبت به سطح کورتکس دیده می‌شوند. بیماری در تمام موارد دوطرفه است. اغلب کیست‌های متعدد در کبد همراه با تکثیر مجاري صفراء نیز دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک، کیست‌ها مفروش از سلول‌های همکعبی هستند که نشانگر مبدأ آنها از توبول‌های جمع کننده است.

### بیماری کیستیک مدولاری

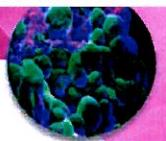
دو نوع اصلی آن عبارتند از: کلیه با مدولای اسفنجی و بیماری کیستیک مدولا-نفرونوفتیزی

#### ◆ بیماری کیستیک مدولا - نفرونوفتیزی:

نفرونوفتیزی شایعترین علت ژنتیکی ESRD در اطفال و جوانان است. بیماری توارث غالب و مغلوب دارد. انواع نفرونوفتیزی شیرخوارگی، جوانی، نوجوانی، به صورت اتوژنوم مغلوب به ارث میرساند. **بیماری کیستیک مدولا** در بزرگسالان، توارث اتوژنوم غالب دارد.

در بررسی ماکروسکوپیک، بیماری کیستیک مدولا، کلیه چروکیده و کوچک شده و کیست‌های کوچک و متعدد عمدتاً در محل اتصال کورتکس - مدولا قرار دارند.

در بررسی میکروسکوپیک: کیست‌های مفروش از اپیتلیوم مکعبی یا مسطح همراه با آتروفی توبول، غشاء پایه توبولی فتحی و فیبروز بینابینی مشاهده می‌شود.



## کلیه و مجاری جمع کننده (فصل ۱۰)

### ◆ کارسینوم کروموفوب:

RCC را شامل می‌شود. ویژگی منحصر به فرد آنها، هیپودیپلولیدی شدید است.

**در بررسی میکروسکوپیک:** سلول‌ها سیتوپلاسم شفاف و مواج با غشای سلولی کاملاً متمایز و **هاله** دور هسته‌ای دارند. این صایعات از مجاری جمع کننده کورتکس یا سلول‌های اینترکالیتد منشاء می‌گیرد.

#### ◀ چند نکته:

- ✓ پروگنوز زیر گروه کروموفوب RCC خوب است.
- ✓ تومورهای کلیه با تولید ترکیبات شبه هورمونی، منجر به هیپرکلسیمی، HTN، سندرم کوشینگ و خصوصیات زنانه (Feminization) و مردانه (Musculinization) می‌شوند. که به این موارد سندرم پارانتوپلاستیک گفته می‌شود.
- ✓ مکان‌های شایع متاستاز RCC، ریه و استخوان‌ها هستند.

در بررسی ماکروسکوپی: توده‌های (آد، نا) نبی، خاکستری، با حدود مشخص در کورتکس، همراه با کانون‌های نرم شدگی **کیستیک** یا **فومنزیزی** دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: براساس میزان محتوای لیپید و گلیکوژن تشکیل شده سلول‌ها **واکوئله** و **شفاف** ( فقط غشای سلولی دیده می‌شود ) یا گرانولار مشابه اپیتیلوم توبول بوده و هسته‌ها گرد و کوچک هستند. گاه درجاتی از آنپلازی، پلیمورفیسم، آسکال میتوزی فراوان و هسته‌های بزرگ و هیپرکروم دیده می‌شود.

سلول‌ها به صورت توبول‌های ناقص، دسته‌جات طناب مانند یا بهم ریخته قرار می‌گیرند. استرومای بین سلول‌ها **اندی** و **کاملاً پر عرق** است. تهاجم به ورید کلیوی شایع است.

### ◆ کارسینوم سلول کلیوی پاپیلاری:

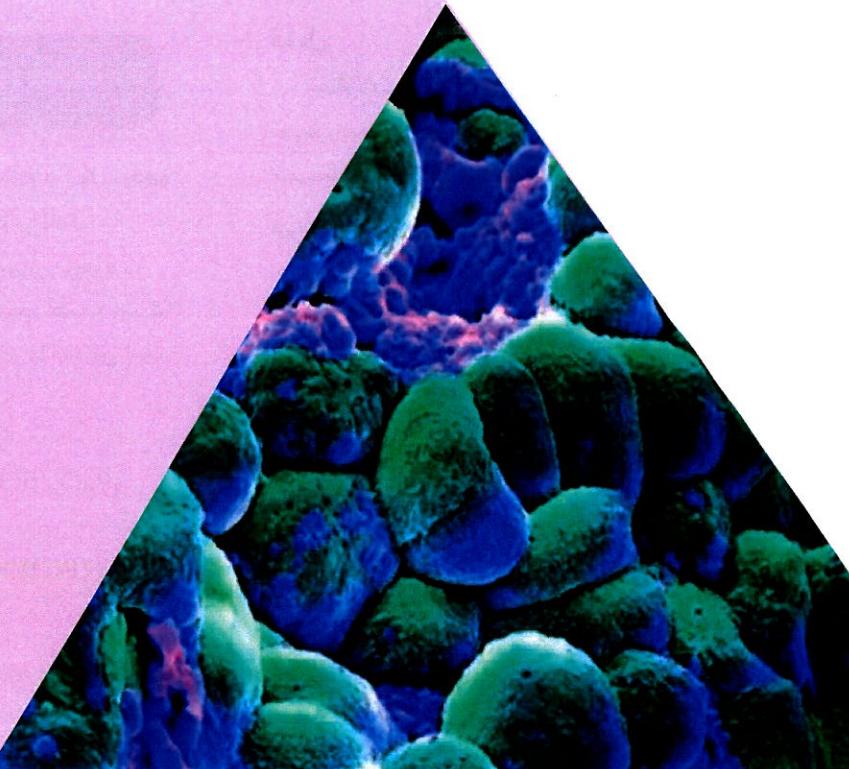
۱۵-۲۰٪ بدخیمی‌های کلیه را شامل می‌شوند. اشکال اسپورادیک و فامیلیال دارند و عامل اصلی بروز بدخیمی **پروتوفانکوژن MET** بر روی کروموزوم 7q است. ژن MET یک گیرنده تیروزین کینازی برای فاکتور رشد هپاتوسیتی (HGF) است.

در بررسی ماکروسکوپیک: تومورها چند کانونی و دوطرفه هستند:

در میکروسکوپی: تعداد متغیری پاپیلا با ساقه همبندی - عروقی دیده می‌شود که مفروش از سلول‌های با سیتوپلاسم صورتی و کمتر شفاف هستند.

دستگاه تنفس

فصل یازدهم



# دستگاه تنفس

## آتلکتازی (کلپس)

### پاتوژن ARDS:

اختلال یکپارچگی غشای مویرگی - آلوئولار در اثر آسیب اندوتیال یا اپی تیال به دنبال یک واکنش التهابی است. نوتروفیل و IL1، TNF و سایر سایتوکاین‌ها نقش مهمی دارند.

### در بررسی مورفولوژی، تظاهرات بافت‌شناسی ARDS به عنوان آسیب منتشر آلوئول (DAD)

شناخته می‌شود:

- فاز حاد: احتقان مویرگی، نکروز اپی‌تیلیوم آلوئول، ادم و خونریزی بافت بینایینی و داخل آلوئولی و تجمعات نوتروفیل مشاهده می‌شود. مشخص‌ترین یافته در این مرحله، غشاهای هیالن متشکل از مایع غنی از فیبرین و بقایای اپی‌تیلیوم نکروتیک است که مجرای آلوئول متسع را می‌بوشند.
- در مرحله اوگانیزاسیون، تکثیر شدید پنوموسیت تیپ II و ارگانیزاسیون اگزودای فیبرینی رخ می‌دهد
- فاز فیبروتیک تکثیر سلول‌های بینایینی و رسوب کلاژن منجر به ضخیم شدن جدار آلوئول می‌شود و فیبروز داخل آلوئولی رخ می‌دهد.

## بیماری‌های ریوی منتشر

شامل:

۱. اختلالات انسدادی مجرای هوایی (obstructive): افزایش مقاومت به جریان هوا به دلیل انسداد نسبی یا کامل - شامل آمفیزم، آسم، برونشکتازی، برونشیت مزمن و برونشیت مزمن، کاهش FEV1 و لی FVC طبیعی  $\leftarrow$  کاهش FEV1/FVC
۲. بیماری‌های تحدیدی (restrictive): کاهش اتساع پارانشیم همراه با کاهش طریف کلی ریه، شامل بیماری‌های جدار قفسه سینه و پلور یا بیماری‌های بافت بینایینی ریه، FEV1 طبیعی یا کاهش متناسب و کاهش FVC  $\leftarrow$  FEV1/FVC طبیعی.

## سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)

تعریف ARDS: نارسایی تنفسی که در عرض ۲ هفته از یک مواجه بالینی رخ داده و همراه با کورت دوطرفه در CXR می‌باشد.

شایع‌ترین علت به ترتیب: پنومونی، سیپسیس، آسپیراسیون، تروما و... ARDS شدید با شروع سریع نارسایی تنفسی تهدید کننده حیات، سیانوز و هیپوکسمی شریانی شدید که مقاوم به درمان با اکسیژن است، مشخص می‌شود.

معیارهای تشخیصی ARDS:

۱. هیپوکسمی مقاوم به اکسیژن درمانی ( $\text{PaO}_2/\text{fI}_\text{O}_2 < 200$ )
۲. وجود انفلتراسیون ریوی دوطرفه در CXR
۳. فقدان نارسایی بطن چپ ( $\text{PCWP} < 18 \text{ mmHg}$ ) و فقدان آتلکتازی و افیوژن

## اختلالات انسدادی راههای هوایی

فوکانی ریه شدیدتر است. گاه آلوئول های دیلاته، ساختارهای کیستیک و بزرگ به نام بول (bullae) ایجاد می کنند که بداخل پلور پاره شده و زمینه ساز پنوموتوراکس فودبفودی در جوانان می شود. علت این نوع آمفیزیم نامشخص است و اغلب در بالغین بروان با پنوموتوراکس فودبفودی مورد توجه است.

## (۴) آمفیزیم نامنظم (Irregular)

به علت گرفتاری نامنظم آسینی ها ایجاد می شود و همیشه مرتبط با اسکار بهبود یافته هی یک بیماری التهابی بوده و علامت بالینی خاصی ایجاد نمی کنند. آمفیزیم نامنظم شایعترین نوع آمفیزیم است.

**نکته:** شایع ترین نوع آمفیزیم مرتبط با سیگار، آمفیزیم سنتری لوبولار است.

**علائم:** اولین علامت تنگی نفس است. قفسه سینه شبکه ای (barrel-) blue bloater. (هایپرونیتیلاسیون) و Pink puffer. (chest سیانوتیک)

**پاتوژن:** آمفیزیم: التهاب و آسبب ریه در اثر استنشاق دود سیگار و سایر ذرات مضر در افراد مستعد از نظر ژنتیکی.

فاکتورهای موثر در پیشرفت آمفیزیم:

۱. سلول ها و واسطه های التهابی
۲. عدم تعادل پروتئاز، آنتی پروتئاز (نقص ژنتیکی کمبود  $\alpha_1$  AT)
۳. مستعد آمفیزیم بوده که با مصرف سیگار تشدید می شود.
۴. استرس اکسیداتیو (در اثر سیگار و ذرات استنشاقی)
۵. عفونت راه هوایی

## مورفولوژی آمفیزیم: تخریب دیواره های آلوئولی بدون

فیروز که سبب ایجاد فضاهای بزرگ هوایی می شود. از بین

رفتن بافت الاستیک دیواره های آلوئولی اطراف منجر به کلابس

مجاری حین بازدم می شود (عامل انسداد مژمن جریان هوای

دیستال)

## برونشیت مژمن

به صورت بالینی به شکل سرفه خلطدار پایدار به مدت حداقل ۳ ماه در سال (متوالی یا غیرمتوالی) به مدت حداقل دو سال متوالی تعریف می شود.

در برونشیت ساده (Simple)، الگوی شایع، افزایش ترشح موكوس از راههای هوایی بزرگ است ولی انسداد جریان هوا وجود ندارد.

پاتوژن: ترشح بیش از حد موكوس با شروع از مجاری هوایی بزرگ.

اختلالات انسدادی منتشر اصلی شامل آمفیزیم، برونشیت مژمن، برونشیکتازی و آسم می باشند. در این بیماران FVC نormal یا اندکی کاهش یافته است و FEV1 و نسبت FEV1/FVC به طور قابل توجهی کاهش یافته است. آمفیزیم بر اساس مشخصات **مورفولوژی** و **ادیبولوژی** اما برونشیت مژمن بر اساس ویژگی های **بالینی** تعریف می شود و دو بیماری اغلب در یک گروه تحت عنوان **COPD** طبقه بندی می شود.

## آمفیزیم

آمفیزیم، اتساع دائمی راههای هوایی است که دیستال به برونشیول انتهایی رخ داده و با تخریب جدار و از بین رفتن بافت الاستیک بدون فیروز قابل توجه همراه است.

آمفیزیم بر اساس توزیع آناتومیک در لوبول ریوی به ۴ گروه تقسیم می شود. (توجه: آسینی قسمتی از ریه دیستال به برونشیول انتهایی است شامل: برونشیول تنفسی  $\leftarrow$  آلوئول داکت  $\leftarrow$  آلوئول) به مجموعه‌ی ۳ تا ۵ آسینی یک لوبول می گویند.

## (۱) آمفیزیم مرکز لبولی یا Centri Acinar

در این حالت، بخش های مرکزی یا پروگزیمال آسینی ها (برونشیول های تنفسی) می بینند و آلوئول های دیستال سالم هستند. در نتیجه فضاهای هوایی طبیعی و آمفیزیمات هر دو کنار هم در یک آسینی دیده می شود.

ضایعات در لوبهای فوکانی و بویژه سگمان آپیکال (یه شایع تر و شدیدتر است) و عمدتاً در افراد سیگاری (بدون کمبود  $\alpha_1$ -آنتی تریپسین) رخ می دهد.

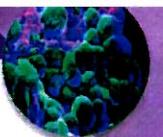
## (۲) آمفیزیم پان لبولار یا پان آسینار:

در این نوع، اتساع در همه بخش های پروگزیمال و دیستال آسینی (از برونشیول تنفسی تا آلوئول ها) مشهود است.

آمفیزیم پان آسینار، غالباً در لوبهای تمثانی (یه شایع تر بوده) در کمبود  $\alpha_1$ -آنتی تریپسین رخ می دهد.

## (۳) آمفیزیم دیستال آسینار یا پار اسپیتال:

در این نوع آمفیزیم، قسمت دیستال آسینی ها (آلوئول ها) در گیرند و قسمت های پروگزیمال طبیعی اند. این نوع آمفیزیم در مجاورت پلور، نواحی فیبروز و یا آتلکلتازی بوجود می آید و در قسمت



در بررسی مورفولوژی، مهمترین یافته ماکروسکوپیک، انسداد برونش و برونشیول توسط پلاک های موکوسی

**سفت و غلیظ یا Mucus plug** است.

در بررسی میکروسکوپیک Mucus plug به همراه حلقه های اپیتلیوم ریزش یافته به صورت مارپیچ کورشمون (curshmann spiral) دیده می شود. به علاوه کریستالوئیدهای مشتق از پروتئین های اوزینوفیل به نام کریستال های شارکوت - لیدن (charcot-leyden) دیده می شود.

سایر یافته عبارتند از: افزایش ضخامت دیواره همچاری هوایی، ادم، ارت翔 سلول های التهابی با اجمیت اوزینوفیل و ماسلت سل، افزایش غدد زیرمخاطی و هیپرتروفی سلول های عضله صاف، افزایش عروق زیر مخاط و فیبروز زیر غشاء پایه که به این تغییرات ساختمانی، airway remodeling گفته می شود.

### أنواع آسم:

(الف) اتوپیک (کلاسیک): واکنش افزایش حساسیت نوع یک (وابسته به IgE): شروع در کودکی، سابقه خانوادگی مثبت اتوپی و یا آسم، اغلب سابقه‌ی رینیت آرژنیک، کهیر یا اگزما. شروع حملات به دنبال آرژن‌ها (گردو غبار، گرده گیاه و غذا...). تست پوستی مثبت. تشخیص با تست‌های جذب سرمی رادیوا آرژن (RAST) ← شناسایی IgE برای آرژن‌های اختصاصی.

(ب) آسم غیرآتوپیک: فقدان حساسیت به آرژن، تست‌های پوستی منفی، تاریخچه فامیلی کمتر مثبت، علل احتمالی عفونت ویروسی تنفسی یا استنشاق آلوده کننده هوا.

(ج) آسم دارویی: مهمترین آن اسپرین

(د) آسم شعلی: مواجهه با مواد شیمیایی یا بخارات یا غبارات ارگانیک و شیمیایی

**شکل کلاسیک آسم آتوپیک:** واکنش بیش از حد TH2 ← تولید IL4 ، IL5 و IL13 ← تحريك تولید IgE و تحريك اوزینوفیلها + تحريك تولید موکوس ← IgE بر روی ماستسل + مواجهه با آرژن ← ۱. واکنش فاز اولیه فوری با غلبه انقباض برونش، افزایش تولید موکوس و اتساع عروقی به دلیل واسطه های آزاد شده از ماستسل مثل هیستامین ۲. سپس واکنش فاز تأخیری (یک واکنش التهابی): تولید کموکاین توسط سلول های اپیتلیالی ← تحريك TH2، اوزینوفیل و سایر لکوسیت ها. ۳. نهایتا remodeling راه هوایی به دلیل حملات مکرر التهابی.

علت: مهمترین آن سیگار و سایر آلوده کننده های هوایی مثل SO<sub>2</sub> و NO<sub>2</sub> (شهرهای آلوده) موجب التهاب و هایپرتروفی غدد موکوسی می شوند.

☞ نکته: برخلاف آسم اوزینوفیل در ارت翔 التهابی وجود ندارد.

یافته های پاتولوژیک:

هیپرتروفی (بزرگی) غدد متزده موکوس وجود دارد که با شاخصی به نام Reid index سنجیده می شود (که عبارت از نسبت ضخامت غدد زیرمخاطی به ضخامت دیواره برونش است) این اندازه در شرایط طبیعی ۰.۴ است و در برونشیت مزمن افزایش می یابد.

اده و ارت翔 سلول های التهابی عمدتاً ماکروفاز و لنفوцит (Tcell) در مخاط برونش دیده می شود. (ارت翔 اوزینوفیل دیده نمی شود)

برونشیولیت مزمن (بیماری مجاری هوایی کوچک): متاپلازی سلول گابلت، تشکیل توبی های موکوسی (mucus plug)، التهاب و فیبروز در راههای هوایی کوچک دیده می شود و گاه با ایجاد فیبروز پری برونشیولار منجر به ایجاد برونشیولیت انسدادی می شود. ضایعه در افراد سیگاری شایع است. آمفیزم همزمان نیز شایع است. در موارد شدید راه هوایی به طور کامل در نتیجه فیبروز محو می شود (برونشیولیت ابلیتران).

### آسم

- واکنش از دیدار حساسیت تیپ I (با واسطه IgE) است.
- بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی با حملات راجعه خس خس، تنگی نفس، فشار در قفسه سینه و سرفه خصوصاً در شبها یا اوایل صبح

پاتوژن: عوامل اصلی پیشرفت آسم؛ استعداد ژنتیکی به افزایش واکنش پذیری نوع I (آتوپی)، التهاب حاد و مزمن راه هوایی، افزایش پاسخ برونش ها به انواع محرک ها.

## اختلالات تحدیدی (Restrictive) راههای هوایی

### اختلالات مزمن تحدیدی ریه (بیماری‌های منتشر بینایینی ریه)

شامل انواع متنوعی از بیماری‌هاست که به صورت فیروز ریوی دوطرفه و اغلب تکه در دیواره آلوئول‌ها مشخص می‌شوند. شاه عالمت این بیماری‌ها کاهش کمپلیانس ریه‌ها است. (Stiff lung) در این بیماران FVC کاهش یافته است و جریان هوای بازدمی طبیعی است یا متناسب با آن کاهش یافته است. بنابراین نسبت FEV<sub>1</sub>/FVC طبیعی باقی می‌ماند. نمای رادیوگرافی: ندول‌های کوچک، خطوط نامنظم با سایه‌های ground glass (شیشه مات). مراحل پیشرفتی بیماری‌ها به علت اسکار و تخریب بافت ریه به شکل نمای honey comb از یکدیگر غیر قابل افراق هستند.

### ❖ فیروز ایدیوپاتیک ریوی (IPF) یا آلتوئیت فیروزان کربپتوژنیک

بیماری ریوی با علت **ناشناخته** به صورت فیروز بینایینی تکه تکه اما دو طرفه و پیشرونده است. نمای بافت شناسی و رادیولوژیک فیروز (به نام UIP) جهت تشخیص IPF ضروری است.

نمای گرافی به صورت فیروز **قاعده‌ای و ساب پلورال**، نمای شبکه‌ای و نمای honey comb می‌باشد.

**نکته:** قبل از به کار بردن لفظ ایدیوپاتیک باید علل شناخته شده و ثانویه فیروز ریوی رد شود.

IPF بیماری تحدیدی اصلی ریه است. در مردان شایعتر از زنان بوده و سن شایع بیماری بالای ۵۰ سال است.

**پاتوژن:** در اثر آسیب مکرر و ترمیم ناقص آلوئولی در افراد مستعد ژنتیکی.

در بررسی ماکروسکوپی ریه؛ فیروز سفید رنگ و با قوام لاستیکی، در لوب‌های تحتانی و عمدها در سپتوم بین لوبولی و ساب‌پلورال شایع‌تر بوده و علت کشیدگی اسکار نمایی شبیه قله سنگ (Cobblestone) ایجاد می‌کند.

عبارت است از اتساع غیر قابل برگشت مجاری تنفسی در اثر تخریب التهابی بافت پشتیبانی کننده عضلانی و الاستیک، معمولاً ناشی از عفونت‌های نکروزان مزمن یا انسداد است.

عوامل مستعد کننده:

**۱- انسداد برونش: تومور و جسم خارجی (منجر به برونشکتازی لوكاليزه می‌شود)**

**۲- بیماری‌های مادرزادی یا ارثی:** فیروز کیستیک، سندروم کارتاژنر یا سندروم مژک‌های غیرمتحرک (یک بیماری AR با عقیمی در مردان و سایتوس اینورسوس) که منجر به برونشکتازی منتشر می‌شوند.

**۳- پنومونی نکروزان:** (استاف اورئوس، کلیسیلا، سل و سیاه سرفه و عفونت‌های ویروسی مانند سرخک و آدنوویروس)

در پاتوژن ز برونشکتازی دو روند اصلی انسداد و عفونت مزمن پایدار (Mixed flora) مطرح می‌باشد.

**بهترین (وش تصویربرداری HRCT)** است.

علائم: سرفه با دفع مقدار زیاد خلط چرکی + هموپتیزی

**نکته:** در برونشکتازی معمولاً لوبهای تمثانی (یه به صورت دو طرفه گرفتار می‌شوند. به ویژه آنها یکه مسیر عبور هوا عمودی است.

در موارد فعال تغییرات میکروسکوپی عبارتند از:

اتساع مجاری هوایی، اگزودای التهاب شدید حاد و مزمن

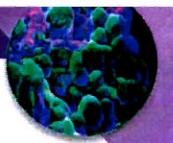
دیواره برونش و برونشیول، ریزش اپی تلیوم که منجر

به زخم‌های وسیع شده.

**نکته:** گاه نکروز و تخریب مجاری هوایی منجر به ایجاد آسیه ریوی می‌شوند.

در موارد مزمن و ترمیم یافته: اتساع غیرطبیعی

مجاری، فیروز دیواره برونش (اسکار غیرطبیعی) و فیروز پریبرونشیال.



### ◆ پنوموکونیوز:

یک بیماری غیر نوپلاستیک به علت وجود ذرات آلی و غیر آلی است و سه مورد از شایعترین آنها تماس با غبارات معدنی شامل زغال سنگ، سیلیس و آزبست است که عمدتاً مواجهه شغلی است. سلول هایی که نقش اساسی در آغاز التهاب و آسیب ریوی و ادامه فیروز ریوی اعمال می کند، **ماکروفاژهای آلتوئلی** هستند. بلع ذرات توسط ماکروفافر → تولید سایتوکاین های التهابی ← پاسخ التهابی ← نهایتاً تکثیر فیبروبلاستی و رسوب کلائز. مصرف سیگار تاثیر تمام ذرات معدنی استنشاقی را **تشدید** می کند و بخصوص در مورد آزبست این اثر قویتر از سایرین می باشد.

#### (۱) پنوموکونیوز کارگران معادن زغال سنگ (CWP)

از نظر علائم و مورfolوژی طیفی از علائم در CWP دیده می شود که عبارتند از:

**الف) آندراؤز (یوه) بدون علامت:** خفیفترین ضایعه ریوی ناشی از زغال سنگ یا افراد ساکن شهرها است. ذرات کربن استنشاقی توسط ماکروفاژهای آلتوئلی یا بینابینی بلع شده، سپس این ماده در بافت همبند مجاور عروق لنفاوی یا در عقده های لنفاوی تجمع می یابد. (پیگمان سیاه بدون ایجاد واکنش سلولی تجمع می یابد)

**ب) پنوموکونیوز ساده کارکنان زغال سنگ (CWP):** با تجمعتات ماکروفاژهای حاوی ذرات ذغالی به صورت ماقول و با تجمعتات ماکروفازی در شبکه ای ظرفی از رشته های کلائز به صورت ندول مشخص می شود. ولی اختلال عملکرد ریوی روی **نهد** یا خفیف است.

ضایعات در ریه منتشر بوده ولی بیشتر لوب های فوقانی و سگمان های فوقانی لوب های تحتانی در گیر هستند.

#### ج) CWP یا همراه با فیبروز وسیع

**پیش (ونده) (PMF):** به دنبال اتصال ندول های زغال سنگ رخ می دهد و مشخصه آن اسکراهای بسیار تیره (شامل کلائز متراکم و پیگمان) است که قطر بزرگتر از ۲ سانتی متر دارد. در این افراد به علت ایجاد فیبروز گسترده ریوی افتلال عملکرد ریوی، هیپرتانسیون پولمونال و کورپولمونال رخ می دهد.

**نکته:** CWP عارضه دار تمایل به پیشرفت دارد (حتی بدون تماس مجدد) ولی احتمال وقوع کارسینوم برونکوژنیک افزایش ندارد (برخلاف آزبستوز و سیلیکوز)

### نمای میکروسکوپ مشخصه IPF:

در برسی میکروسکوپی:

**۱. الگوی فیبروز منتشر بینابینی یا UIP (پنومونیت بینابینی معمول)** مشخصه آن است و هالمارک اصلی UIP فیبروز بینابینی لکه ای (patchy) ناهمگون یا هتدوژن از نظر زمانی و شدت است.

**۲. کانون های فیبروبلاستی** (ناشی از پرولیفراسیون فیبروبلاست ها) در مراحل اولیه دیده می شود و با گذشت زمان کلائز بیشتر و سلول ها کمر می شود.

**ناهمگونی زمانی (Temporal heterogeneity)** (که وجود همزمان ضایعات مراحل ابتدایی و مراحل دیررس است، کاملاً نمادین است).

**۳. نهایتاً پیشرفت فیبروز، منجر به کلaps جدار آلوئول و تشکیل فضاهای کیستیک مفروش از پنوموسیت های تیپ II می شود که نمای **تندوی عسل** را ایجاد (Honey comb Fibrosis) می کند**

**۴. التهاب بینابینی معمولاً Patchy (تکه ای)** بوده و شامل اغلب لنفوسيت با تعداد کمی پلاسماسل می باشد.

**۵. تغییرات ثانویه فشار خون ریوی** به علت فیبروز اینتیما و ضخیم شدن مدیای شریان ریوی، اغلب دیده می شود.

علل احتمالی مطرح شده IPF: جهش MUC5B، ژن سورفاکتانت، TGF- $\beta$  بیش از حد

### ◆ پنومونی بینابینی غیراختصاصی (NSIP):

- بیماری مزمن دو طرفه با علت ناشناخته است.
- با اختلالات کلائز - واسکولار مثل روماتوئید آرتیتیت مرتبط است و پروگنوز بهتری نسبت به IPF دارد.
- **برخلاف IPF** التهاب مزمن یا فیبروز بینابینی تکه تکه (Patchy) اما به صورت یک دست و همگن در مناطق در گیر دیده می شود.

### ◆ پنومونی ارجانیزه کرپیتوژنیک (COP):

در بررسی میکروسکوپی، **توبی های پولیپوئید** از بافت همبندی شل و سازمان یافته در مجرای آلوئول، آلوئول و برونشیول ها دیده می شود.

گاهی بهبود خودبخود وجود دارد اما اغلب درمان با استرتوئید خوراکی موردنیاز است.

### (۳) بیماری‌های مرتبط با آزبست (پنبه نسوز):

در مجموع تماس شغلی با آزبست با ۶ بیماری مرتبط است:

۱. آزبستور (فیبروزبارانشیم بینابینی روی)
۲. پلاک‌های فیبروزه موضعی یا فیبروز منتشر در پلور
۳. پلورال افیوژن (سروزی یا خونی)
۴. کارسینوم بروونکوژنیک
۵. مزوتلیومای بدخیم پلور و صفاق
۶. کارسینوم حنجره

در بررسی مورفولوژی آزبستوز برخلاف CWP و

سیلیکوز، در لوب‌های **تمتانی** و **ساب‌پلمرال** آغاز شده اما در جریان پیشرفت به سمت فیبروز به لوب‌های میانی و فوکانی پیشرفت می‌کند. **مشخصه آزبستوز فیبروز بینابینی منتشر** (یوی که ویژگی افتصاصی آن وجود انسام آزبست است. اجسام آزبست، از الیاف آزبست پوشیده شده با پروتئین حاوی آهن (مشتق از فربینین فاگوسیت‌ها) تشکیل شده است که نمای دانه تسبیحی یا دوکی قهوه‌ای - طلایی با مرکز شفاف دارند. در نهایت به دلیل فیبروز منتشر نمای honey-comb ایجاد می‌شود و هم‌زمان فیبروز پلور احتشایی رخ می‌دهد

**پلاک‌های فیبروتیک پلور** (شایعترین تظاهر مواجهه با آزبست) پلاک‌های با حدود مشخص مشکل از کلازن متراکم و اغلب کلسیم می‌باشند. عمدها در سطح قدامی و خلفی - جانبی پلور پاریتال و بر روی گنبد دیافراگم تشکیل می‌شوند و فاقد اجسام آزبست می‌باشند.

پلاک‌های جنبی معمولاً بدون علامت هستند. آزبستوز از نظر بالینی از سایر بیماری‌های بینابینی مزمن رویی قابل افتراء نمی‌باشد (تنگی نفس پیش‌رونده با سرفه و خلط فراوان که در نهایت به سمت کولپومونل و هایپرتشن روی ختم می‌شود) **نکته:** کشیدن هم‌زمان سیگار به همراه تماس با آزبست، خطر کارسینوم بروونکوژنیک را به شدت می‌افزاید ولی بر مزوتلیوما تأثیری ندارد.

### (۲) سیلیکوز (Silicosis):

شایعترین بیماری شغلی مزمن در جهان است. سیلیس دارای دو فرم کریستال و آمورف است و فرم کریستال سنتی و فیبروز ترین نوع آن است. از بین انواع کریستالی، کوارتز بیشترین نقش را در ایجاد سیلیکوز به عهده دارد. شغل‌های با خطر بیشتر کار با ماسه و معادن سنگ است.

در بررسی **ماکروسکوپی**، در مراحل اولیه ندول‌های سیلیسی کوچک، متعدد و به سختی قابل لمس در لوب‌های **فوکانی** ریه دیده می‌شود.

در بررسی **میکروسکوپی** ندول سیلیکوزی، رشته‌های کلازن هیالینیزه شدهای هستند که به صورت متحتم‌المرکز قرار گرفته و تا حدی بیشکل مرکزی را احاطه می‌کنند. ظاهر

**گردبادی (Whorled)** رشته‌های کلازن مشخص‌ترین یافته در سیلیکوز است.

در میکروسکوپ **پولاریزه**، ذرات سیلیس با انکسار مضاعف در مرکز ندول‌ها یافت می‌شوند.

در مراحل پیشرفت، ندول‌ها به صورت اسکارهای سفت کلازنی به هم متصل شده و به سمت PME می‌رود. الگوی honey comb در مراحل انتهایی ممکن است.

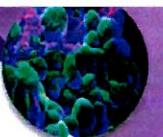
گاه ضایعات فیبروتیک در پلور و غدد لنفاوی ناف ریه بیشتر تشکیل می‌شوند. صفات نازکی از **کلسیفیکاسیون** در غدد لنفاوی، در **ادیولوژی** نمایی شبیه پوست تخم مرغ (eggs shell) را ایجاد می‌کند.

#### چند نکته:

✓ نمای ویژه گرافی: ندولاریتی ظریف در نواحی فوکانی ریه سیلیکوز می‌تواند تا مرحله‌ی PMF (فیبروز وسیع ریه) پیشرفت کند ولی اغلب بیماران تا اواخر بیماری (PMF) بدون علامت می‌مانند.

✓ در بیماران مبتلا به سیلیکوز خطر شعله‌ور شدن بیماری سل بیشتر است (به دلیل تضعیف سیستم ایمنی سلولی) که ندول‌های سیلیسی - سلی حاوی مرکز پنیری می‌باشند.

✓ سیلیکای کریستالی، خطر کارسینوم بروونکوژنیک را افزایش می‌دهد.



## بیماری‌های گرانولوماتوز

### (۱) سارکوئیدوز

اختلالی گرانولوماتو با درگیری چندین ارگان است که تظاهر اصلی آن لوفادنوباتی دوطرفه ناف ریه یا درگیری ریه یا هر دو می‌باشد. از ویژگی‌های خاص بیماری اینکه در زیر ۴۰ سال رخ داده و در افراد غیرسیگاری شیوع بیشتری دارد.

پاتوژن: اختلال تنظیم اینمی در افراد مستعد ژنتیکی و مواجهه با عوامل خاص محیطی.

یافته‌های ایمونولوژیک در سارکوئیدوز عبارتند از: اختلالات اینمی در سارکوئیدوز مطرح کننده‌ی وجود پاسخ اینمی سلولی به یک آنتیژن ناشناخته است که سلول اصلی محرک

سلول‌ای **TCD4** مثبت یا **T-helper** می‌باشد:

- تجمع داخل آلتوئلی و بینابینی سلول‌های **TH1CD4+** و کاهش سلول‌ای **T** محیطی

- تکثیر الیگوکلونال سلول‌های **TH1CD4+** داخل ریه

- افزایش سایوتکاین‌های **TH1** مثل **IL2** و **γ TNF**

- آنژری به تست پوستی کاندیدا یا **PPD** (به علت فراخوانی سلول‌ای **CD4+** به ریه و کاهش آنها در محیط)

- هیبرگاماکلوبولینمی پلیکلونال.

- ارتباط با **HLA-B8** و **HLA-A1**

نقش عوامل ژنتیک به علت تجمع خانوادگی و نژادی بیماری است.

### مورفولوژی:

#### ۱. نمای تشخیصی بافت‌شناسی سارکوئیدوز گرانولوم

ایپیلیوئید غیرنکروزان می‌باشد به صورت تجمع مشخص و متراکم هیستیوسیت‌های اپیلیوئید است که بوسیله‌ی ناحیه خارجی غنی از سلول‌های **CD4+** **T** احاطه می‌شود. اوایل بیماری محیط گرانولوم بوسیله لایه‌ی نازک فیبروبلاست‌های لایه لایه احاطه شده و با گذشت زمان با رسوب کلائز، کل گرانولوم به وسیله‌ی تشکیل اسکار هیاتنیزه جایگزین می‌شود. گاه سلول‌های ژانت چندهسته‌ای پراکنده دیده می‌شود.

#### ۲. دو ویژگی مهم دیگر:

الف) **اجسام شومن** (اجسام سخت لایه لایه از کلسیم و پروتئین) ب) **اجسام آسترودنید** (اینکلوزیون ستاره‌ای شکل در داخل سلولهای ژانت) ← که این ویژگی‌ها غیراختصاصی بوده و برای تشخیص الزامی نمی‌باشند.

- درگیری ریه: گرانولوم‌ها غالباً در بافت بینابینی و عمدتاً بافت همبندی اطراف برونشیول‌ها، سیاهرگ‌های ریوی و در پلور رخ می‌دهند (توزیع لنفاژنیک)

**نکته:** مایع شستشوی برونکوالوئولار حاوی تعداد فراوان سلول **T CD4+** می‌باشد.

نهایتاً فیبروز منتشر بینابینی ریوی و نمای **honey comb** ایجاد می‌شود.

- گره‌های لنفاوی ناف ریه و اطراف تراشه: ۷۵% درگیری بدون درد با قوام سخت و الاستیک - حاوی گرانولوم اپیلیوئید غیرنکروزان که برخلاف سل گره‌های لنفاوی به هم نمی‌چسبند و زخمی نمی‌شوند.

• **درگیری پولستی:** حدود ۲۵% بیماران، شاهعلامت سارکوئیدوز حاد ارتئم ندوزو姆 است (ندول‌های برجسته، قرمز و دردناک روی قدام پاها که در برسی میکروسکوپی گرانولوم نادر است). در **سارکوئیدوز پولستی** ندول‌های مشخص بدون درد زیر جلدی ایجاد شده که از گرانولوم‌های متعدد غیرنیزی تشکیل می‌شود.

- **گرفتاری چشمی و غدد اشکی:** یک پنجم تا ۵۰% به صورت ایریتیس و ایریدوسیکلیت، دریگری یووا خلفی به صورت کوروئیدیت، رتینیت و درگیری عصب اپتیک سندروم سیکا ← درگیری چشم همراه با التهاب غدد اشکی و توقف ریزش اشک.

سندروم میکولیر ← درگیری توما چشم و غدد پاروتید (خشکی دهان)

- **طحال و گبد:** درگیری شایع است.

### نکات:

۱. هیپرکلسیمی و هیپرکلسیوری در سارکوئیدوز به علت تخریب استخوان نمی‌باشد، بلکه ناشی از جذب کلسیم ثانویه به **تولید ویتامین D** فعال توسط ماکروفازهای داخل گرانولوم می‌باشد.
۲. به دلیل امکان وقوع گرانولوم‌های غیرنیزی در سایر بیماری‌ها مثل عفونت‌های مختلف قارچی و باکتریایی یا بریلیوز ← تشخیص سارکوئیدوز با دگردن سایر علل است.

## (۲) پنومونی از دیاد حساسیتی

بیماری التهابی با واسطه‌ی اینمی که بـ**برفلاف آسم** که کانون آسیب در برونش‌ها است، این بیماری عمدتاً در **آلتوئلها** رخ می‌دهد.

**آلتوئلیت آلرژیک هم** گفته می‌شود. اغلب یک بیماری شغلی محسوب می‌شود.

به علت تخریب آلتوئل‌ها، درگیری به صورت بیماری تحیدی ریوی با کاهش ظرفیت انتشار، کاهش کمپلیانس و کاهش حجم کل ریه مشخص می‌شود.

**علائم بالینی:** این بیماری به شکل یک واکنش **هاد همراه** با تب، سرفه و تنگی نفس ۴-۸ ساعت پس از برخورد با آنتی زن (یونجه کپک زده، کبوتر، صنایع شیمیایی) و یا به صورت بیماری **هزمن** با شروع تدریجی بروز می‌یابد.

برخی شواهد که بر دلالت سیستم اینمی در ایجاد hypersensitivity pneumonitis تاکید می‌کنند عبارتنداز:

✓ ارتشاج سلول‌های T CD4+ و CD8+ در مایع

✓ (برونکوآلنولار لاواز) در مراحل اولیه. ارتشاج **ائوزینوفیل و**

**ائوزینوفیلی فون ممیطی** دیده نمی‌شود.

✓ وجود آنتی‌بادی اختصاصی در سرم بیماران علیه آنتی زن مهاجم و رسوب کمپلمان و ایمونوگلبولین در جدار رگ، از دیاد حساسیت تیپ III را تأیید می‌کند. افزایش IgE دیده نمی‌شود.

✓ وجود گرانولوم غیرکارئیفیه در اطراف برونشیول در ۶۰٪ بیماران که از دیاد حساسیت تیپ IV را نشان می‌دهد. (در مراحل پیشرفتنه)

## نمای میکروسکوپی پنومونیت از دیاد حساسیتی

۱. ارتشاج تک‌های سلول‌های تک هسته‌ای در بافت بینایینی ریه که در اطراف برونشیول‌ها شدیدتر است. (لنفوسیت‌ها سلول غالب هستند ولی ماکروفاژ ایپ‌تلیوئید و پلاسماسل هم حضور داشته)

۲. **Loose/Poorly formed granuloma** و بدون نکروز در اطراف برونشیول‌ها.

۳. در موارد مزمن پیشرفتنه فیروز بینایینی منتشر دوطرفه با ارجحیت لوب فوقانی

## بیماری‌های بینایینی مرقبط با سیگار

سیگار کشیدن علاوه بر COPD با بیماری‌های بینایینی یا تحیدی ریه شامل **DIP** (پنومونی بینایینی Desquamative) و **برونشیولیت تنفسی نیز** همراه است.

DIP پروگنوز خوبی داشته و به قطع سیگار و مصرف کورتیکوستروئید پاسخ عالی می‌دهد.

### نمای بافت شناسی DIP:

تجمع ماکروفاز حاوی پیگمان قهقهه‌ای تیره (**ماکروفازهای**

**سیگاری**) (مهمنترین = Smoker's macrophages)

ساخ و بیزگی‌های بافت شناسی DIP عبارت است از:

۱. ضخیم شدن سپتاها ای الوئولی به واسطه ارتashان التهابی مختصر (عده‌ی انتشار لنفوسیت)

۲. فیروز بینایینی خفیف

**برونشیولیت تنفسی** نیز نمای مشابه با DIP دارد ولی

توزیع آن متتمرکز بر برونشیول است (توزیع

(bronchiolocentric

## بیماری‌های ریوی با منشأ عروقی

### هیپرکانسیون پولمونز

بدون توجه به اتیولوژی آن با موارد زیر همراهی دارد:

۱. هیپرتروفی مدیاگ شریان‌های عضلانی و الاستیک و فیروز اینتیما

۲. آتروواسکلروز شریان ریوی (وجود آترووم در موارد شدید)

۳. هیپرتروفی بطن راست

۴. تجمع مویرگ‌ها به صورت کلافه که مجرای سرخرگ‌های کوچک را متسع کرده و با نازک کردن دیواره

آنها منجر به ضایعات شبکه‌ای شکل (بلکسی فرم) می‌شود.

وجود ترومبوز ارگانیزه شده به نفع آمبولی راجعه است.

وجود فیروز منشر ریوی مطرح کننده آمفیزم یا برونشیولیت

به عنوان اتیولوژی است.

**طبق تعريف:** افزایش فشارخون ریوی که **25mmHg** در زمان استراحت.

طبقه‌بندی WHO برای هایپرتنشن پولمونزی به صورت ۵ گروه:

۱. به علت ارشی یا بیماری اولیه عروقی

۲. به علت بیماری سمت چپ قلب

۳. به علت بیماری ریوی و یا هایپوکسی

۴. به علت ترومبوآمبولی مزمن

۵. مکانیسم‌های ناشناخته یا چند عاملی



- **وضعیت قلبی عروقی:** در صورت وجود بیماری قلبی عروقی زمینه‌ای مثل نارسایی احتقانی قلب، آمبولی منجر به انفارکتوس می‌شود و هر چه انسداد محیطی‌تر باشد احتمال انفارکتوس افزایش می‌یابد.
- ✓ **نکته:** اغلب (۷۵%) انفارکتوس‌ها در لوب تحتانی ریه رخ می‌دهد و عمدها متعدد هستند و اغلب **گوهای شکل (wedge - shaped)** می‌باشند که قاعده آن در سطح پلور و راس آن به سمت ناف ریه است و از نوع **انفارکت هموراژیک** می‌باشد.

✓ **نکته:** علامت اصلی انفارکتوس تازه در بافت‌شناسی، نکروز انتقادی هموراژیک ریه در ناحیه خونریزی است.

(به زنگ قرمز آبی)

با گذشت زمان بافت فیبروز در حاشیه‌ی ضایعه به صورت خاکستری-سفید ایجاد می‌شود و در نهایت کل محل به اسکار تبدیل می‌گردد.

### پنومونی‌های حاد اکتسابی از جامعه

#### CAP: پنومونی‌های باکتریال اکتسابی از جامعه

دو الگوی توزیع آناتومیک دارد:

الگوی پنومونی لوبر (بیشتر در لوب‌های تحتانی و یا لوب میانی راست) و برونکوپنومونی (به صورت توزیع لکه‌ای در بیش از یک لوب) دیده می‌شود

**Consolidation**: به معنی سفت شدن ریه‌ها به علت جایگزینی هوا با اگزودا در آلوئول‌های ریه است. **تراکم تک تک ریه مشفظه برونکوپنومونی** است در حالی که تراکم بخش بزرگی از یک لوب یا تمام یک لوب مطرح کننده پنومونی لوبار است.

پاتوژن و شایع‌ترین علل: بیماری بینایینی یا انسدادی مزمن ریه (گروه ۳)، بیماری قلبی مادرزادی یا اکتسابی (گروه ۲)، ترومبوآمبولی راجعه (گروه ۴)، بیماری خودایمنی (گروه ۱)، آپنه انسدادی خواب (گروه ۳)

موارد ایدیوپاتیک (بدون علت) ← عمدتاً ژنتیکی ← چهش BMPR2

### سندروم گودپاسچر

در این سندروم آنتی‌بادی ضد کلاژن ۴ که در غشاء پایه گلومرول‌های کلیوی و آلوئول‌های ریوی وجود دارند، اتفاق می‌افتد. بر اثر واکنش افزایش حساسیتی نوع ۲ تولید می‌شود.

✓ عالایم درگیری ریوی شامل پنومونیت بینایینیت فوزریزی دهنده نکروزان است. در سیگاری‌ها شایع‌تر است.

✓ عالایم درگیری کلیوی شامل گلومرولونفریت Crescentic یا سریعاً پیشرونده (RPGN) می‌باشد.

در بیوپسی کلیه، رسوب فطی ایمونوگلوبولین (معمولاً IgG) شاه علامت تشخیص سندروم گودپاسچر است که ۵اه در طول تیغه‌های آلوئولی هم دیده می‌شود.

مورفولوژی سندروم گودپاسچر در ریه: ریه‌ها در ظاهر سنگین و با مناطق تراکم قرمز-قهوه‌ای است. نمای بافت‌شناسی، **فوزریزی منتشر آلوئولی (DAH)** می‌باشد به صورت نکروز موضعی دیواره‌های آلوئولی و خونریزی داخل آلوئولی، خضم شدن فیروزه تیغه‌های آلوئولی و هایپرتروفی پنوموسیت تیپ II دیده می‌شود. به دنبال حملات خونریزی رسوب **هموسیدرین** فراوان دیده می‌شود.

### آمبولی و انفارکتوس ریوی

بیش از ۹۵٪ آمبولی‌های ریوی از وریدهای عمقی اندام تحتانی منشاء می‌گیرند. علائم بالینی و مورفولوژیک آمبولی ریه به دو عامل: ۱) اندازه آمبولی و ۲) وضعیت قلبی به ریوی بیمار بستگی دارد:

• **اندازه آمبولی:** آمبولی‌های کوچکتر (که شایع‌ترند)، در شریان‌های پولموتر کوچک و متوسط گیر افتاده و در صورت سلامت جریان خون برونشی، آزار چندانی به بافت ریه نخواهد رسید. آمبولی‌های بزرگ شریان اصلی یا محل دو شاخه شدن آن (**آمبولی زینی شکل**) را مسدود و منجر به هیپوکسی و نارسایی حاد قلب راست می‌شود.

عارضه مهم سوء مصرف مواد داخل وریدی است. با آبسه (به کاویتاسیون) و آمپیم همراهی بالای دارد.

- **کلبسیلا پنومونی** شایعترین عامل پنومونی باکتریایی گرم منفی است. خلط ژلاتینی و غلیظ می‌دهد (به دلیل کپسول پلی‌ساکاریدی چسبناک). در الکلی‌های مزمن شایع‌تر است.
- **لزیونلا پنوموفیلا**، بیماری لزیوئتر (با درگیری دستگاه تنفسی تحتانی) یا تب پونتیاک (با درگیری دستگاه تنفسی فوقانی) ایجاد می‌کند. انتقال از محیط آب مصنوعی یا آب آشامیدنی آلوده رخ می‌دهد. روش استاندارد طالبی تشخیص با کشت است. اما تشخیص سریع با شناسایی آتنی ژن لزیونلا در ادرار یا آزمون فلورسنت مثبت نمونه خلط انعام می‌شود. در بیماران پرخطر قلبی عروقی، بیماری کلیوی، ایمنولوژیک، دریافت پیوند شایع‌تر است.

### پنومونی ویروس اکتسابی از جامعه

شایعترین علل: آنفلوانزا A، RSV، آدنوویروس، رینوویروس تمامی عوامل ذکر شده عامل عفونت تنفسی فوقانی (سرماخوردگی) نیز می‌باشدند

در رادیوگرافی از پنومونی باکتریال غیرقابل افتراق است. عفونت می‌تواند لکه‌ای بوده و یا تمام لوب را به صورت یک طرفه یا دو طرفه درگیر نماید.

در بابت شناسی، واکنش التهابی عمدتاً محدود به دیواره الوتول ها است. دیواره ها پهن و ادماتو هستند و معمولاً دارای ارتضاح التهابی تک هسته ای از لنفوسيت، پلاسماسل و ماکروفراز می‌باشند. برخلاف پنومونی باکتریایی، فضاهای الوتولی به طور واضحی عاری از اگزودای سلوی هستند. در موارد شدید ARDS با تشکیل غشای هیالین دیده می‌شود.

### علل آبسه ریه

علل مختلف آبسه ریه عبارت است از:

**۱- آسپیراسیون مواد غذایی:** اغلب آبسه منفرد و در سمت راست که راههای هوایی عمودی ترند، ایجاد می‌کند. معمولاً در سگمان‌های خلفی لوب فوقانی و سگمان اپیکال (apical) لوب تحتانی رخ می‌دهد (مسیر شایع)

**۲- آسپیراسیون محتويات معده**

در بررسی مورفولوژی، در یک پنومونی لوبر تمام عیار چهار مرحله دیده می‌شود:

**(۱) Congestion :** ریه در ظاهر سنگین، قرمز و اسفنجی شکل است و با عروق محتقن، ارتضاح تعداد کم نوترووفیل و تعداد زیاد باکتری در الوتول مشخص می‌شود.

**(۲) Red Hepatization :** الوتول با اگزودای فراوان مملو از نوترووفیل، فیبرین و گلبول قرمز می‌باشد و در پلور اگزودای فیبرین یا فیبرینو پورولنت دیده می‌شود. ریه قرمز، سفت و بدون هوا شبیه بافت کبد است.

**(۳) Gray Hepatization :** به علت لیز گلبول قرمز و باقی ماندن اگزودای فیبرین در داخل الوتول این حالت دیده می‌شود. تغییر رنگ قهوه‌ای - خاکستری مشاهده می‌شود.

**(۴) Resolution :** گاه هضم آنزیمی اگزودای داخل الوتول به طور کامل، صورت گرفته و ساختار ریه حفظ می‌شود. اگزودا توسط ماکروفاز بلع و جذب شده یا با رشد فیروپلاست به داخل آن Organization صورت می‌گیرد.

★ **توجه:** در بروکت پنومونی، گرفتاری پلور شیوع کمتری دارد و در بافت‌شناسی، اگزودای چرکی غنی از نوترووفیل در برونش، برونژیول و الوتول دیده می‌شود. ضایعات کاملاً شکل گرفته گرانولر قرمز خاکستری تا زردرنگ با حدود ناشخص است که عمدتاً دوطرفه، قاعده‌ای و در لوب‌های تحتانی قرار می‌گیرند.

شایع‌ترین علت CAP پنومونی ناشی از استرپتوكوک پنومونیه است. در بررسی اسپیر خلط رنگ شده با گرم نوترووفیل فراوان همراه با، دیپلوكوک‌های گرم مثبت شبیه Lancet یا شعله شمعی شاهد خوبی برای پنومونی پنوموکوکی است.

### ۲ ریسک فاکتور استرپ پنومونیه:

۱- بیماری زمینه‌ای مزمن مثل CHF، دیابت و COPD

۲- نقص مادرزادی یا اکتسابی ایمنوگلوبولین و فقدان طحال

• **پنومونی سودومونایی** در نوتروپنی، سوختگی وسیع و تهویه مکانیکی و مبتلایان به فیروزکیستیک دیده می‌شود.

از نظر میکروسکوپی ارگانیسم به دیواره عروق خونی تهاجم کرده و نکروز انعقادی پارانشیم ریه و واسکولیت سودومونایی دیده می‌شود.

• نوع کپسول دار هموفیلوس آنفلوانزا باعث پنومونی شدید کودکان اغلب بدنیال عفونت‌های ویروسی می‌شود. شایع‌ترین علت باکتریال تشدید COPD هم است. (دومین علت شایع موراکسلا کاتاتارالیس است).

• **استافیلکوک ارنهس** علت مهم پنومونی باکتریال ثانویه در کودکان و بالغین سالم بدنیال بیماری ویروسی، پنومونی بیمارستانی و

## دستگاه تنفس (فصل ۱۱)

۹۵٪ موارد، اینمنی سلولی عفونت را مهار کرده، منجر به فیروز و **Ranke Complex** کلسیفیکاسیون **Ghon Complex**، تحت عنوان **Complex** می‌شود.

### در بروزی میکروسکوپی، التهاب گرانولومی

**کازئیفیه و غیرکازئیفیه** در مکان‌های درگیر دیده می‌شود که شامل هیستوسیت‌های اپی‌تلیوئید، لنفوسیت، سلول‌های **giant** چند هسته‌ای و حاشیه‌ای از فیروبالاست‌ها می‌باشند.

**گرانولوم کازئیفیه:** مرکز گرانولار پنیری که توسط سلول‌های ژانت چند‌هسته‌ای و هیستوسیت‌های اپی‌تلیوئید احاطه می‌شود

رنگ‌آمیزی اختصاصی **زیل نلیون** (اسید فاست) در هنگام مشاهده گرانولوم ضروری است. البته مایکوباتریوم‌ها در مرکز ضایعات کازئیفیه بزرگ به سختی یافته می‌شوند (زیرا در این مناطق PH پایین و اسیدهای چرب فراوان وجود دارد که برای رشد میکروب‌گانیسم‌های هوایی اجباری مایکوباتریومی اشکال ایجاد خواهد کرد).

به طور ناشایع سل اولیه ممکن است در افراد با نقص اینمنی به هر دلیلی، تبدیل به سل اولیه پیشرونده شود این بیماری مشابه پنومونی باکتریال حاد بوده و با درگیری لوب‌های میانی و تحتانی، لنفادنوباتی ناف ریه و پلورال افیوژن همراه است. تشکیل کاویتی نادر است.

**نکته:** در افراد HIV مثبت که  $CD4 < 200/\text{mm}^3$  است از دیاد حساسیت با واسطه سلول T رخ نداده و **گرانولوم تشکیل نهاد** هیستوسیت‌های کف آلد غنی از مایکوباتریوم دیده شود.

### سل ثانویه (Post Primary)

در فرد از قبیل حساس شده، به دنبال فعال شدن مجدد ضایعات خفتة اولیه به ویژه در تضعیف سیستم اینمنی میزان ایجاد می‌شود. (همیشه در HIV با ضایعه ریوی در نظر گرفته شود)

در بروزی ماکروسکوپی، ضایعات در **قله لوب فوقانی** (به دیده می‌شود که احتمالاً به علت فشار بالای اکسیژن در آن جا می‌باشد. کانون‌هایی با حدود مشخص سفت، سفید - خاکستری با نکروز مرکزی دیده می‌شود. در صورت تخلیه محتویات از کانون‌های مزبور، کاویتی ایجاد می‌شود که در سل ثانویه شایع است. در بافت شناسی توبرکل‌های به هم پیوسته با نکروز مرکزی پنیری دیده می‌شود.

**۳- عارضه‌ای از پنومونی‌های نکروزان:** استافیلوکوک ارئوس، استرپتوکوک پیوزن، کلبسیلانپنومونیه، سودوموناس

**۴- انسداد برونشیال:** به ویژه در کارسینوم برونوکوژنیک

**۵- آمبولی سپتیک:** در ترموبوفلیت سپتیک یا اندوکاردیت عفونی سمت راست قلب

**۶- گسترش هماتوژن:** در باکتریمی استافیلوکوک (آسنه‌های متعدد و در هر نقطه‌ای از ریه)

**۷- باکتری‌های بی هوایی:** تقریباً در تمام آسنه‌های ریوی دیده می‌شود.

**ریخت شناسی آسنه:** کانون چرکی (تجمع نوتروفیل و اگزودا در بافت نکروزه) که بوسیله‌ی ارتشاگ تک هسته‌ای (لنفوسیت، پلاسماسل و ماکروفاز) و میزان متغیر اسکار فیروزه احاطه می‌شود.

عارض آسنه: پنوموتوراکس، آمیضم، آسنه‌ی مغزی و منژیت

**نکته:** آسنه‌های ناشی از پنومونی و برونشکتازی اغلب متعدد و قاعده‌ای و به صورت منتشر پراکنده در ریه می‌باشند.

### سل (TB)

**پاتوژن سل:**

ماکوباتریوم توبرکلوزیس از طریق استنشاق وارد سیستم تنفسی می‌شود. عرضه آنتی‌زن سلی توسط ماکروفاز-ها به  $\text{T-helper}$  اها همراه با ترشح  $\text{IL-12}$  سلول‌های  $\text{T-helper}$  را به  $\text{Th}_1$  تبدیل می‌کند که توانایی تولید ایترافرون را دارد و در نهایت این سلول‌ها باعث فعال‌سازی ماکروفازها شده و گرانولوم ایجاد می‌شود. اگر در مرکز این گرانولوم نکروز وجود داشته باشد **گرانولوم کازئیفیه** نام می‌گیرد.

### سل اولیه

در فرد حساس نشده و بدون تماس قبلي و غالباً در ریه ایجاد می‌شود. در بروزی ماکروسکوپی، درگیری سگمان‌های تحتانی لوب فوقانی و سگمان‌های فوقانی لوب تحتانی ریه توسط کانون‌های التهابی سفید خاکستری رنگ، به نام **Ghon Focus** دیده می‌شود. اغلب مرکز ناحیه دچار نکروز پنیری (کازئوز) می‌شود. با درناز باسیل مایکوباتریوم به غدد لنفاوی رزیونال، ضایعه متشکل از **Ghon Complex** focus در پارانشیم و درگیری غدد لنفاوی را نامند.

حالیکه در بررسی اسمیر خلط، تعداد ارگانیسم موردنیاز برای شناسایی میکروارگانیسم  $10/000$  عدد می‌باشد.

## عفونت ریوی با قارچ‌های دیمورفیک

شامل هیستوپلاسمای پسولاتوم، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس و بلاستومایسنس درماتیدیس می‌باشند. که پاسخ اینمی سلولار با واسطه Tcell نقش مهمی در محدود کردن آنها دارد.

ضایعات تشابه زیادی با ضایعات TB دارد ولی گاهی توده‌های دور نافی مشابه کارسینوم برونکوژنیک می‌دهند.

در بررسی مورفولوژی، رنگ آمیزی نقره یا PAS (پریودیک اسید شیف) در برش بافتی به تشخیص کمک می‌کنند.

✓ **هیستوپلاسمای**، به صورت مخمرهای گرد تا بیضی کوچک  $2-5$  میکرونی (مشابه گلبول قرمز) می‌باشد. تشخیص افتراقی با جسم لیشمن دارد

✓ **کوکسیدیوئیدس**، اسفلوولهای بدون جوانه و با جدار ضخیم به قطر  $20-60$  میکرون ایجاد می‌کند که حاوی اندوسپورهای فراوان هستند.

✓ در **بلاستومایسنس**، اشکال مخمری بزرگتر از هیستوپلاسمای بوده  $(25-5$  میکرون) و دارای جوانه‌هایی با پایه پهن می‌باشند.

✓ **نکته:** عفونت‌های جلدی بلاستومایسنس با ایجاد هیپرپلازی اپی‌تیلیوم، منجر به ایجاد ضایعاتی می‌شود که با SCC اشتباه می‌شود.

## عفونت در میزان با نقص اینمی

### (۱) عفونت‌های سیتومگالوویروس (CMV)

CMV از خانواده هپریس ویروس‌ها است. در بررسی میکروسوکوپی، بزرگی سلول‌ها (سیتومگالی) در بخش‌های مختلفی دیده می‌شود:

✓ در ارگان‌های غددی  $\leftarrow$  سلول‌های اپی‌تیلیال پارانشیم  
✓ در مغز  $\leftarrow$  نورون‌ها

✓ در ریه  $\leftarrow$  ماکروفازهای آلوئولی، اپی‌تیلیال، آندوتیلیال  
✓ **(نکته:** آلدگی تمام سلول‌ها)

در کلیه  $\leftarrow$  اپی‌تیلیوم توبول و اندوتیلیوم گلومرول

**نکته:** به علت خاطره از دیاد حساسیت قبلی، پاسخ بافتی شدید سبب احاطه کردن سریع عفونت می‌شود بنابراین لنفادنوباتی شیوع کمتری خواهد داشت.

در افراد HIV+ که با مشکلات ریوی مراجعه می‌کنند، نیز باید به سل ثانویه توجه داشت:

در CD4+ $>300/\text{mm}^3$ : سل ثانویه عمول (گرفتاری قله ریه و تشکیل کاویتی) دیده می‌شود.

در CD4+ $<200/\text{mm}^3$ : تابلوی مشابه سل پیشرونده اولیه (درگیری لوب‌های میانی و تحتانی، لنفادنوباتی ناف ریه بدون تشکیل کاویتی) دیده می‌شود.

★ **توجه:** در سل ریوی پیشرونده، درگیری حفره پلور در همه موارد دیده می‌شود.

گره‌های لنفاوی کمتر از سل اولیه درگیر می‌شود و همچنین ایجاد cavity (حفره) به سهولت رخ می‌دهد. به علاوه سل ثانویه بسیار عفونت زا می‌باشد (خلط حاوی باسیل فراوان است).

## سل ارزنی (Miliary TB)

در سل ارزنی ریوی، میکروارگانیسم از طریق لنفاتیک‌ها به مجرای لنفاوی اصلی و سپس سمت راست قلب رسیده و از طریق شریان ریوی در ریه منتشر می‌شود. کانون‌های کوچک ( $2\text{mm}$ ) زرد متمایل به سفید در سرتاسر پارانشیم ریه پخش می‌شود.

حفره پلور همیشه درگیر است و پلورال افیوزن، آمپیم یا پیلوریت انسدادی فیروزه رخ می‌دهد.

لنفادنیت سلی: شایعترین فرم سل خارج ریوی است که عمولا در گردن، تک کانونی و بدون بیماری خارج عدد لنفاوی رخ می‌دهد (اسکروفولا)

ممکن است برخی باسیل‌ها از طریق ورید ریوی به قلب و از آنجا به گردش خون عمومی رسیده و منجر به ایجاد ضایعات مشابه ریه در هر ارگانی از بدن شود. (سل ارزنی سیستمیک)

سل تک عضوی: درگیری در منثر، کلیه، آدرنال، استخوان درگیری مهره‌ها بیماری پات نامیده می‌شود.

## تشخیص TB

متداول‌ترین روش، یافتن ارگانیسم اسید فاست در خلط با رنگ آمیزی زیل نسون یا رنگ آمیزی اورامین، رودامین فلورسنت است.

کشت استاندارد طلایی تشخیصی است اما نیاز به  $10$  هفته زمان دارد. روش‌های جدید با ارزیابی متabolیسم مایکوباکتریوم، طی  $2$  هفته نتیجه را مشخص می‌کنند.

برای تشخیص سریع، PCR بر روی DNA مایکوباکتریوم مفید است و می‌تواند  $10$  میکروارگانیسم داخل نمونه را شناسایی کند در



در بررسی میکروسکوپی، اگزودای صورتی و کف‌آلود (فومی) داخل آلوئول که به صورت اگزودای پشمکی (Cotton Candy) در رنگ آمیزی هماتوکسیلین اوزین (معمول) می‌باشد دیده می‌شود. رنگ آمیزی اختصاصی جهت ارگانیسم لازم است که با رنگ آمیزی نقره، فرم کیستیک میکروارگانیسم به صورت گرد یا فنبان مانند در اگزودای آلوئولی دیده می‌شود.

**نکته:** حساس‌ترین و بهترین روش تشخیص پنوموسیستیس شناسایی میکروارگانیسم درمایع BAL یا خلط یا بیوپسی از راه برون‌ش (TBLB) با استفاده از ایمنوفلورسنت (IF) می‌باشد.

### (۳) کاندیدیاز

در بررسی میکروسکوپی، در برش‌های بافتی، کاندیدا‌آلبیکتس به صورت بلاستوکونیدی (مخمرهای جوانه true hypha، Pseudohypha (هايف های کاذب) و زننده)، (هايف حقیقی) دیده می‌شود و هایف کاذب، معیار تشخیصی مهمتری می‌باشد.

برای تشخیص بهتر (رنگ آمیزی‌های قارچی مثل PAS و GMS (نقره متناهی گوموری) کمک کننده است.

اندوکاردیت کاندیدایی شایعترین اندوکاردیت قارچی در بیماران دارای دریچه مصنوعی یا معتادین تزریقی می‌باشد.

### (۴) کریپتوکوک نئوفورمنس

در بررسی مورفولوژی، مشاهده شکل مخمری یا کپسول ضخیم و زلاتینی بدون true hypha و pseudohypha به نفع کریپتوکوک نئوفورمنس می‌باشد. (برخلاف کاندیدا) در رنگ آمیزی H & E معمول، کپسول قابل رویت نبوده و به صورت یک هاله شفاف دیده می‌شود. کپسول در رنگ آمیزی‌های PAS (پریویدیک اسید شیف) و چوهر هندی (Indian ink) دیده می‌شود. به علاوه تست آگلوتیناسیون لاتکس، به علت آنتی‌زن کپسول دربیش از ۹۵٪ بیماران مثبت می‌شود.

سلول‌های آلوده شامل اپیتیال، اندولیال و ماکروفاز بسیار بزرگ بوده و پلئومورفیسم هسته‌ای و سلولی (تفاوت شکل و اندازه) نشان می‌دهند. انکلوزیون‌های بازوفیل داخل هسته‌ای با هاله‌ای شفاف احاطه شده و نمای شبیه پشم چخد (Owl's eye) را ایجاد می‌کند. گاهی انکلوزیون‌های بازوفیل کوچکتر نیز در سیتوپلاسم دیده می‌شود.

در ریه، ارتضاح سلول‌های تک هسته‌ای در بافت بینابینی، سلول‌های بزرگ حاوی انکلوزیون و کانون‌های نکروز دیده می‌شود که ممکن است به سمت ARDS پیشرفت نماید.

تظاهر بالینی: شایعترین علامت بالینی عفونت CMV در افراد با اینمی مناسب، پس از دوره نوزادی، یک بیماری شبه منوکلئوز عفونی است. (به صورت تب، لنفوسيتوز آتیپیک، لنفادنوباتی و هپاتومگالی)

**نکته:** یکبار ابتلا به CMV (با یا بدون علامت)، سرم فرد را تا پایان عمر مثبت نموده و ویروس در لکوسیتها مخفی می‌ماند.

- **عفونت CMV** در نقص اینمی در سه گروه بیشتر است:
  - ✓ دریافت کنندگان پیوند (قلب، کبد، کلیه)،
  - ✓ دریافت کنندگان پیوند آلوئیزیک مغز استخوان،
  - ✓ مبتلایان به ایدز، (شایع‌ترین ویروس فرصت طلب در مبتلایان به ایدز CMV است).

### (۲) پنومونی پنوموسیستیس

توسط قارچی به نام پنوموسیستیس Jiroveci (با نام قبلی پنوموسیستیس کارینی) ایجاد می‌شود که امروزه جزء قارچ‌ها طبقه‌بندی می‌شود.

عفونت با P.Jiroveci عمدتاً محدود به ریه است و سبب ایجاد پنومونی بینابینی می‌شود. عمدتاً عفونت در افراد با نقص اینمی بوجود می‌آید.

تظاهر تیبیک به صورت تب، سرفه خشک و تنگی نفس همراه با اینفلیتاسیون دوطرفه اطراف ناف و قاعده‌ی ریه در گرافی می‌باشد.



## کارسینوم بروونکوژنیک

۴ نوع عمده آن شامل آذنوکارسینوم، کارسینوم سلول سنگفرشی، کارسینوم سلول کوچک و کارسینوم با سلول بزرگ است.

کارسینوم سلول سنگفرشی و کارسینوم سلول کوچک بیشترین ارتباط را با سیگار کشیدن دارد. در حالی که شایع ترین تومور در زنان غیرسیگاری و کمتر از ۴۵ سال، آذنوکارسینوم می‌باشد.

حداکثر سن بروز آن ۶۰-۷۰ سالگی بوده و در مردان ۲ برابر بیشتر از زنان می‌باشد.

**ریسک فاکتورها:** شامل فاکتورهای محیطی و ژنتیکی می‌باشد.

۱. مصرف سیگار (قوی ترین)

۲. ترکیبات رادیواکتیو، اورانیوم

۳. آربیست؛ آربیست به تنها ی خطر کارسینوم ریه را ۵ برابر افزایش

می‌دهد و در صورت همراهی با مصرف سیگار ۵۵ برابر خطر ابتلا را افزایش خواهد داد. (همراهی با سیگار شانس مژوتیوم را افزایش نمی‌دهد.)

۴. آرسنیک (آژیوسارکوم کبد نیز ایجاد می‌کند)

۵. کرومیوم، نیکل، کلریدوینیل

۶. گاز خردل

۷. پلیمورفیسم ژنتیکی در دستگاه آنزیم منواکسیزناز P-450 که ترکیبات شیمیایی سیگار را به پروکارسینوژن‌های فعال تبدیل می‌کند.

۸. حذف کرومزموم 3P

از نظر ژنتیکی سرطان‌های ریوی مرتب با سیگار در اثر تجمع پلکانی چهش‌ها رخ می‌دهد که توالی تغییرات مولکولی تصادفی نبوده و مسیر قابل پیش‌بینی را طی کرده که به موازات پیشرفت بافتی به سمت سرطان است مثلاً حذف 3p بسیار زودرس و P53 جهش واقعه دیررس است.

## انواع تومورهای بدخیم ریه

کارسینوم‌های ریه به دو دسته تقسیم می‌شوند:

سرطان ریه با سلول کوچک (SCLC) و سرطان ریه با سلول غیرکوچک (NSCLC)

همه SCLC‌ها در هنگام تشخیص متاستاز داده‌اند و لذا درمان جراحی مؤثر نخواهد بود و بهترین درمان آنها شیمی درمانی با یا بدون پرتوکرماتی است. در مقابل NSCLC‌ها به شیمی درمانی پاسخ نمی‌دهند و بهترین روش درمان آنها جراحی است.

در وضعیت ایمنی مناسب؛ واکنش گرانولومی و در ضعف ایمنی؛ تجمع میکروگانیسم با یا بدون ارتضاح التهابی دیده می‌شود که می‌تواند تجمعات قارچ به صورت تودهای ژلاتینی در منظر یا فضاهای وسیع دور عروقی (فضاهای ویرشو - رابین) ضایعات شبیه حباب صابون (Soap bubble) را ایجاد می‌کند.

## (۵) موکورهای کوز و آسپرژیلوس

هر دو جز عفونت‌های فرست طلب بوده و در افراد با نقص ایمنی شایع می‌باشد.

در مورفولوژی واکنش التهابی غیراختصاصی و چرکی و گاه گرانولوماتوز دیده می‌شود اما تمایل تهابم به جدار عروق و ایجاد انفارکت، نکره عروقی و فونزیزی از خصوصیات این قارچ‌ها می‌باشد.

**موکور**، از گروه زیگومیست‌ها بوده و هایف آنها **فاقد** دیواره و دارای زاویه **قائمه** در انشعابات می‌باشد.

در بررسی مورفولوژی آسپرژیلوس، هایف‌های دیواره‌دار با انشعابات با زاویه **حاده** دیده می‌شود.

**آسپرژیلوما** (Fungal ball)، تجمعات قارچ‌ها در کاویته‌های ریوی از قبل موجود می‌باشند و می‌تواند زمینه را برای عفونت ثانوی و هموپتیزی فراهم کند.

## تومورهای ریه

تقسیم بندی تومورهای ریه:

ثانویه: متاستاز

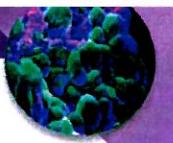
اولیه:

- خوش‌خیم: هامارتوم (شایع ترین)

- بدخیم (کارسینوم، کارسینوئید، بدخیمی‌های مزانشیمی و لنفوم)

## هامارتوم ریه

شایع ترین ضایعه خوش‌خیم ریه به صورت ضایعه کروی، کوچک و با حدود مشخص با نمای شبیه سگه Coin-like می‌باشد. در بررسی بافت‌شناسی بافت درهمی از غضروف بالغ (بافت غالب)، بافت چربی، بافت فیبرو و عروق خونی دیده می‌شود.



در بافت شناسی آدنوکارسینوم، الگوهای آسینی (غده‌ای)، پاپیلاری و توپر دیده می‌شود که برای تأیید تشخیص زیرگروه Solid (توپر) رنگ‌آمیزی موسین جهت بررسی موسین داخل سلولی ضرورت دارد.

آدنوکارسینوم minimally invasive (با تهاجم کمتر): کوچکتر از 3cm و عمق تهاجم کمتر از 5mm است.

**خصوصیات ژنتیکی در آدنوکارسینوم:**

- ✓ جهش انکوژن EGFR (رسپتور فاکتور رشد اپیدرمال) ← در تعدادی از آدنوکارسینوم‌ها به ویژه خانم‌های غیرسیگاری دیده می‌شود که به درمان مهار کننده سیگال EGFR پاسخ می‌دهد.

**نکته:** در IHC شبیه SCC شاخص‌های اپی‌تیالی را بیان می‌کنند.

سندرم‌های پارانوپلاستیک مرتبط با آدنوکارسینوم ریوی: شامل اختلالات هماتولوژیک شامل ترومبوفیلیت مهاجر، DIC و آندوکاردیت غیرباتریال ترومیوتیک (NBTE) می‌باشد.

### آدنوکارسینوم: In situ

که قبلاً برونوکوآلئولار کارسینوم گفته می‌شد، در بخش‌های ممدیطی (یه) شایع‌تر بوده و به صورت یک ندول منفرد با قطر کمتر از 3cm می‌باشد.

**در مورفولوژی مشخصه اصلی آن، رشد سلول‌های تومورال به صورت تک لایه در امتداد ساختارهای از قبل موجود آلوئول با هفظ ساختار اولیه آن است. سلول‌ها نمای رشد لپیدیک Lepidic (قرارگیری پروانه روی حصار) را تقلید می‌کنند. اما موجب تخریب ساختار آلوئولی یا تهاجم به استرومای نهی شوند.** (برخلاف آدنوکارسینوم مهاجم) در بافت‌شناسی، سلول‌ها خصوصیاتی آتبیک مشابه AAH با پلتومورفیسم هسته‌ای بیشتر را نشان می‌دهند.

**نکته:** در آدنوکارسینوم‌های ریه مشابه توالی آدنوم کارسینوم کولون، توالی به صورت AAH ← آدنوکارسینوم ← in situ آدنوکارسینوم مهاجم دیده می‌شود.

### کارسینوم‌های غیرسلول کوچک (NSCLC)

#### کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC):

در مردان سیگاری شایع است. در برونشهای اصلی، به صورت ضایعات Central دیده می‌شود و انتشار آن به خارج به کنده صورت می‌گیرد. ممکن است توده‌های بزرگ SCC ریه دچار نکروز مرگی و بدنبال آن تشکیل گاویتی‌شوند که نباید با کاویتی بیماری‌های عفونی اشتباه شود.

**نکته:** در انواع خوب تمایز یافته مروارید کراتینی (Keratin Preal) و پل‌های بین سلولی دیده می‌شود. ضایعات پیش‌ساز SCC عمدهاً چند سال قبل از بروز تومور مهاجم دیده می‌شوند: شامل متاپلازی و دیسپلازی سنگفرشی و سپس کارسینوم درجا (in situ) بوده که ضایعات قبل از تشخیص در گرافی یا قبل از بروز علائم، در اسمرهای سیتولوژی به صورت سلول‌های آتبیک در نمونه خلط یا براش برونشیال یا شستشوی برونشیال قابل تشخیص‌اند. زمانی که تومور علامت‌دار مهاجم ایجاد گردد، تومور مشخص با انسداد برونش اصلی موجب اتلکتازی و عفونت می‌شود.

**نکته:** سلول‌ها شاخص‌های اپی‌تیالی مثل CK، CEA، EMA و (سایتوکراتین) در IHC بیان می‌کنند. سندرم پارانوپلاستیک همراه با SCC: هیپرکلسی می‌به علت ترشح PTH-rP دیده می‌شود.

#### آدنوکارسینوم:

شایع‌ترین بدخیمی ریه در خانم‌های زیر ۴۰ سال و غیرسیگاری می‌باشد و کمترین ارتباط را با مصرف سیگار دارد.

اغلب به صورت ضایعات مهدیت (یه) و در محل اسکارهای ریه تشکیل می‌شود (Scar Carcinoma) با اینکه رشد آهسته و سایز کوچکتر از بقیه انواع دارد، در همان مراحل ابتدایی متاستاز گستردگی دهنده. اغلب چند کانونی بوده و ممکن است به صورت کانون تراکم شبیه پنومونی دیده شود.

**نکته:** ضایعات پیش‌ساز آن شامل AAH (هیپرپلازی آتبیک آدنوماتوس) و سپس آدنوکارسینوم درجا (In situ) می‌باشد.

AAH به صورت ناحیه‌ی مشخصی از تکثیر اپی‌تیال با ضخامت ۵mm متشکل از سلول‌های مکعبی تا استوانه‌ای کوتاه با هایپرکرومیزی هسته، پلتومورفیسم و هستک‌های برجسته می‌باشد. این ضایعات شبیه آدنوکارسینوم منوکلونال بوده و جهش‌های KRAS شبیه کارسینوم نشان می‌دهند.



## ◆ کارسینوم سلول بزرگ:

تومور اپی تیالی بدخیم تمایز نیافنه که **قاد** نماهای سلولی کارسینوم نورواندوکرین و **قاد** تمایز غده‌ای یا سنگفرشی است. تومور مشکل از سلول‌های با هسته بزرگ، هستک برجسته و سیتوپلاسم متوسط می‌باشد.

## کارسینوئید برونشی

٪۵ نئوپلاسم‌های ریه را دربرمی‌گیرد و عمدتاً در سنین ۴۰ سالگی (جوائز از کارسینوئید روده‌ای) بروز می‌کند.

از سلول‌های نورواندوکرین کولچیتیسکی موجود در مخاط برونشی مشتق می‌شوند دارای گرانول‌های مترشحه عصبی با مرکز متراکم در سیتوپلاسم بوده اما بندرت پلی‌پتید هورمونی فعال ترشح می‌کنند.

به عنوان **کارسینوم نورواندوکرین درجه پایین** محسوب می‌شوند و شامل دو نوع تیپیکال و آنیپیکال می‌باشند که هر دو به وسیله‌ی جراحی قابل برداشت و درمان پذیرند.

در بورسی ماکروسکوپی، از برونشی‌های اصلی منشاء گرفته، به صورت توده‌های پولیوئید داخل مجرایی و کروی همراه با انسداد برونش رشد کرده یا به صورت پلاکی به جدار نفوذ می‌کنند و گسترش دور برونش به صورت ضایعات دکمه بقه (Collar - bottom) را ایجاد می‌کنند. در کل حاشیه ضایعه کاملاً مشخص است.

در بورسی میکروسکوپی، **کارسینوئید تیپیک** از دستجات سلول‌های یکدست، با هسته منظم و گرد و کروماتین ظریف (گرانولر فلفل نمکی) با **میتوز** اندک یا بدون **میتوز** و پلثومورفیسم اندک تشکیل شده‌اند.

در صورت بروز میتوز بیشتر، پلثومورفیسم بیشتر و کانون کوچک نکروز، **کارسینوئید آنیپیک** ایجاد می‌شود که میزان متاستاز لنفاوی و دور دست بیشتری دارند و در ۴۰-۲۰٪ موارد جهش TP53 دیده می‌شود.

**نکته:** کارسینوئید تیپیک، کارسینوئید آنیپیک و Small cell carcinoma، طیف بدخیمی‌های نورواندوکرین را تشکیل می‌دهند که به ترتیب یاد شده، تهاجم بافتی و میزان بدخیمی در آنها افزایش می‌یابد.

## کارسینوم سلول کوچک ریه (SCLC)

با مصرف سیگار بسیار مرتبط بوده و مشکل از توده‌های مرکزی و خاکستری رنگ می‌باشد و با انتشار زودرس به پارانشیم ریه، غدد لنفاوی و مدیاستن و انتشار سیستمیک همراهند.

در بررسی میکروسکوپی، صفحات سلول‌های گرد تا دوکی (دو برابر لنفوسيت) با سیتوپلاسم اندک، هستک غیرواضح و کروماتین ظریف گرانولر (نمای salt & pepper) دیده می‌شود.

**میتوز** شایع بوده و **نکروز** در همه موارد دیده می‌شود. سلول‌ها شکننده بوده و در تهیه بیوه‌پسی و برش تکه تکه (**Crush artifact**) می‌شوند. از خصوصیات دیگر سلول‌ها، در اسمیر **molding** (قالبگیری) هسته‌ها می‌باشد که به علت فشردگی سلول‌های تومورال حاصل شده است.

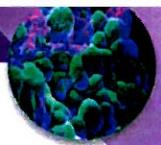
✓ کارسینوم سلول کوچک ریه در هنگام تشخیص تقریباً همیشه متاستاز داده پس جراحی برای درمان، کاربرد ندارد.

منشاء سلولی این تومور از **سلول‌های نورواندوکرین** ریه است که دارای گرانولهای الکترون دنس در میکروسکوپ الکترونی بوده و در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، حاوی **گروم‌وگرانین**، سیناپتوفیزین و **NSE** (انولاز اختصاصی نوروں) می‌باشند.

گاه شاخص‌های اپی تیالی همچون CEA، CK، EMA و CEA نیز باز می‌شود.

در بورسی ژنتیکی، حذف 3P، جهش RB، جهش P53 دیده می‌شود.

SCLC مارکرهای نورواندوکرین را بیان کرده و تعدادی هرمون پلی‌پتیدی ترشح می‌کند که عامل سندروم پارانوپلاستیک هستند. **سندروم‌های پارانوپلاستیک همراه در SCLC:** سندروم کوشینگ (ناشی از افزایش ACTH)، SIADH، سندروم میاستنیک، سندروم ایتون لامبرت، نوروپاتی محیطی، پلی‌میوزیت، چماقی شدن انگشتان،



سین سی شیال) و هستگهای برجسته اوزینوفیلی تشکیل شده است و در لابلای آنها نفوذ فراوان لنفوسيت‌های T بالغ دیده می‌شوند. متاستاز به غدد لنفاوی گردی و نواحی دوردست وجود دارد. و سلول‌های تومورال به رادیوتراپی حساس می‌باشند.

### پاپیلوم حنجره

برجستگی‌های تمشک مانند ( $> 1\text{ cm}$ ) واقع بر طناب‌های صوتی حقیقی هستند که در بافت شناسی از برآمدگی‌های انگشتی شکل پوشیده از اپیتلیوم سنگفرشی منظم و هسته مرکزی همبندی-عروقی تشکیل شده‌اند.

ضایعات مزبور با **HPV 6,11** مرتبط بوده و مهمترین علت ایجاد ضایعات در اطفال، انتقال عمودی از مادر در جین زایمان است. بنابراین واکسیناسیون **HPV 6,11** در زنان سنین باروری از ایجاد ضایعه جلوگیری می‌کند.  
در بالغین منفرد بوده اما در کودکان متعدد است که پاپیلوماتوز راجعه‌ی تنفسی (RRP) گفته می‌شود که بدنبال برداشتن، عود می‌کند.

### کارسینوم حنجره

از ریسک فاکتورهای SCC حنجره که شایع‌ترین ضایعات را شامل می‌شوند می‌توان به سیگار (مهمنترین)، الكل وأریست و HPV اشاره کرد.

- **کانسر گلوتیک (%)**: عمدتاً از نوع SCC کراتینیزه باتمایز خوب تا متوسط هستند و در مخاط مجاور هیپریلازی، دیسپلازی یا CIS دیده می‌شود. ضایعات عمدتاً به حنجره محدود بوده و به علت عروق لنفاوی انک در گلوت انتشار خارج حنجره‌ای شایع نمی‌باشد.
- **کانسر سوپراگلوتیک (%)**: ناحیه مزبور غنی از عروق لنفاوی بوده، متاستاز به غدد لنفاوی گردی شایع است.
- **کانسر ساب گلوتیک** (کمتر از ۵%): این گروه تا مراحل پیشرفته عالیم بالینی چندانی ایجاد نمی‌کند و بیمار با بیماری پیشرفته مراجعه می‌کند.

### مزوتلیوما بدخیم

از پلور جداری، احتشایی و کمتر صفاق و پریکارد منشأ می‌گیرد. قرارگیری همزمان در معرض آریست و مصرف سیگار، خطر مزوتلیوم را افزایش نمی‌دهد.  
احتمالاً آریست (از نوع الیاف آمفیبیول)، متابولیزه نشده و در تمام عمر در بدن باقی می‌ماند. شایع‌ترین ژن‌های جهش یافته در مزوتلیوم تک‌گیر، **جهش BAP1** یک ژن سرکوبگر تومور است. معمولاً قبل از ایجاد مزوتلیوم بدخیم، فیبروز پلور گسترد و تشکیل پلاک پلور رخ داده که به راحتی در CT اسکن مشاهده می‌شود.  
ریهی فرد مبتلا توسعه غلافی زرد-سفید، سفت و گاه ژلاتینی از تومور که فضای جنبی را مسدود کرده است، پوشیده می‌شود.

در بررسی بافت شناسی: مزوتلیوما ۳ الگوی رشد وجود

دارد: **اپیتلیوئید و سارکوماتوئید** یا مخلوط . فرم اپی-تلیوئید بیشتر به سلول‌های اپی‌تلیومی شباهت دارد و فرم سارکوماتوئید بیشتر الگوی دوکی را نشان می‌دهد.

- **فرم اپیتلیوئید**: سلول‌های مکعبی پوشاننده فضاهای توبولی یا میکروسیستی بوده که از آن جوانه‌های پاپیلاری کوچک بیرون می‌زند، شایع‌ترین نوع مزوتلیوم بدخیم بوده و امکان اشتباہ شدن با آدنوکارسینوم ریه وجود دارد.

- **فرم سارکوماتوئوز**: مشکل از سلول‌های دوکی و شبیه فیبروبلاست بوده که به صورت صفحات سلولی رشد می‌کند.(شبیه سارکوم)

- **نوع مخلوط یا بایفارازیک**: هر دو ناحیه سارکوماتوئوز و اپیتلیوئید را دارد.

### کارسینوم نازوفارنکس

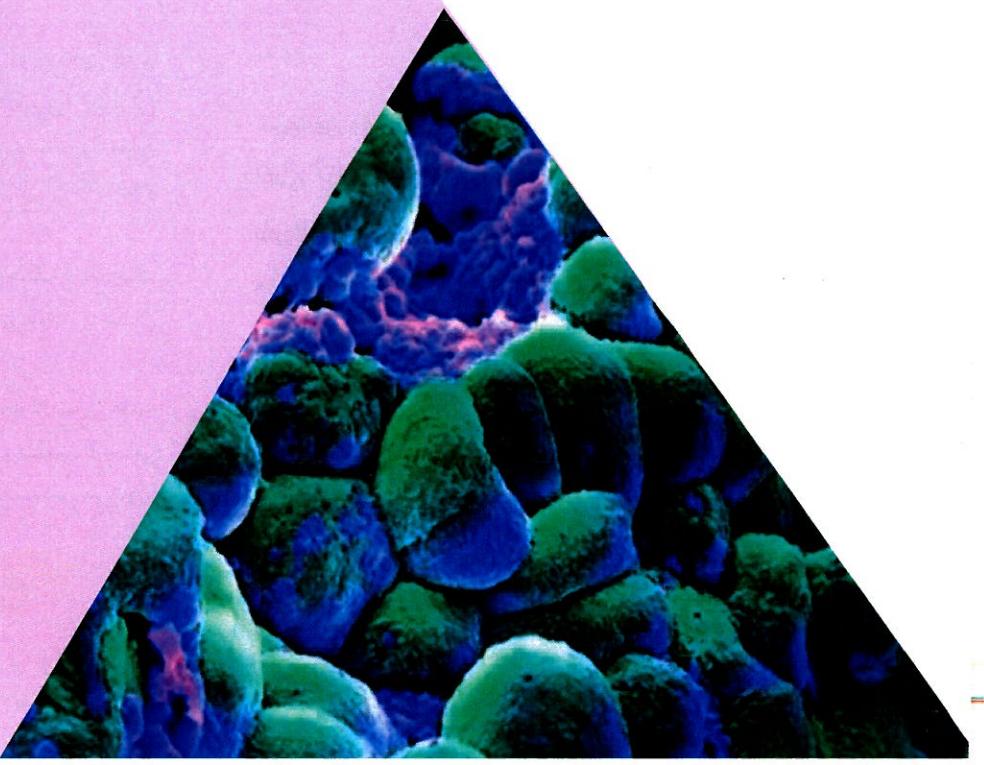
به علت ارتباط قوی با **EBV** (عامل محیطی) و فراوانی در افراد چینی (عامل ژنتیکی) اهمیت دارد. برخلاف لنفوم بورکیت ژنوم EBV در تمام موارد وجود دارد.

در بررسی بافت شناسی، سه الگوی بافتی دیده می‌شود:

۱. **Keratinizing SCC**
۲. **Nonkeratinizing carcinoma**
۳. **Undifferentiated carcinoma** کارسینوم تمایز نیافته، شایع‌ترین زیرگروه بوده و بیشترین نزدیکی با EBV را دارد. از سلول‌های اپیتلیالی بزرگ با حدود نامشخص سلولی (رشد

# بیماری‌های قلب

## فصل دوازدهم



# بیماری‌های قلب

## نارسایی احتقانی قلب

در کبد، احتقان پاسیو به صورت احتقان سینوزوئیدی مرکز لبوی و آتروفی هپاتوسیت‌های مرکز لبوی می‌باشد. نواحی مرکزی محتقان با حاشیه کم رنگ‌تر در نمای ماکروسکوپی به صورت کبد جوز‌هندی (**nutmeg liver**) دیده می‌شوند. در نارسایی مزمن نیمه راست قلب، مناطق مرکزی فیبروتیک شده و **سیدروز قلبی** ایجاد می‌شود.

**در سیدروز الكلی هم فیبروز مرکز لبوی ایجاد می‌شود.**  
narasyi سمت راست قلب و افزایش فشارخون پورت نیز منجر به اسپلئومگالی احتقانی شده و در طحال نیز اتساع شدید سینوزوئیدها دیده می‌شود. در فضاهای پلور و بریکارد و پریتوئن، تجمع مایع دیده می‌شود که عمدتاً از نوع ترنسودا می‌باشد.

## بیماری‌های مادرزادی قلب

عمدتاً ناشی از اختلالات جنبی در جریان هفته‌های ۳-۸ بارداری هستند و علت ناهنجاری در ۹۰٪ موارد ناشناخته است. عوامل محیطی (سرخجه مادرزادی، تراتوژن‌ها، دیابت مادر) و عوامل ژنتیکی (تریزومی ۲۱، ۱۸، ۱۵ و سندروم ترنر) در ایجاد بیماری‌ها دخیل هستند.

أنواع بیماری‌های مادرزادی قلب عبارت است از:

۱. بیماری‌های ایجاد کننده شانت چپ به راست
۲. بیماری‌های ایجاد کننده شانت راست به چپ
۳. بیماری‌های ایجاد کننده انسداد در مسیر جریان خون

### شانت‌های چپ به راست

شایع‌ترین مalfورماسیون‌های مادرزادی هستند که **سیدروز تظاهر اصلی آنها نیست و شامل ASD، VSD و PDA ( مجرای شریان باز)** هستند.

شانت چپ به راست طول کشیده در نهایت منجر به هیپرتانسیون ریوی و ورود خون غیراکسیژن به جریان خون سیستمیک و ایجاد شانت راست به چپ می‌شود.

### نقص دیواره دهلیزی (ASD):

معمولًا اولین بار در بزرگسالی تشخیص داده می‌شود و بسیاری از آنها به صورت خودبخود بسته می‌شوند.

به دنبال اختلال عملکرد سیستولیک که ناشی از انقباض ناکافی میوکارد است (در IHD و HTN)، نارسایی دیاستولیک که ناشی از اختلال در شل شدن و پر شدن قلب به میزان کافی است. (در دیابت، LHV، فیبروز میوکارد، رسوب آمیلوئید یا پریکاردیت فشاری)، اختلالات دریچه‌ای (اندوکاردیت) یا افزایش حجم مایع یا فشار رخ می‌دهد. پاسخ عضله قلب نسبت به افزایش حجم یا فشار، **هیپرترووفی** است. هیپرترووفی در ظاهر به دو فرم eccentric، concentric دیده می‌شود.

### ویژگی‌های هیپرترووفی

۱. عامل محرک آن بیش بار فشاری است (HTN و تنگی دریچه‌ای)
۲. افزایش قطر میوسمیت
۳. افزایش ضخامت دیواره قلبی

### ویژگی‌های هیپرترووفی :Eccentric

۱. بیش بار حجمی (narasyi دریچه‌ای و شانت)
۲. افزایش طول میوسمیت
۳. افزایش اندازه حفره قلبی

میوکارد هیپرترووفیک نیاز بیشتری به اکسیژن داشته و با توجه به اینکه بستر مویرگی میوکارد هم‌زمان افزایش نمی‌باید، میوکارد مستعد ایسکمی خواهد بود.

## انواع CHF

• **narasyi نیمه چپ قلب:** تغییرات میکروسکوپی در نارسایی قلب غیراختصاصی هستند و شامل هیپرترووفی میوسمیتی با فیبروز بینایینی است. ریه‌ها در ظاهر محتقن و کفالود بوده و در میکروسکوپی، مایع ترنسودا در فضای دور عروق و بافت بینایینی و به دنبال آن ادم جدار آلوئول و سپس ادم داخل آلوئول دیده می‌شود.

به دنبال افزایش فشار در ورید ریه، خونریزی‌های کوچک در مویرگ آلوئولی رخ می‌دهد. ماکروفازهای آلوئولی RBC را می‌بلعند و حاوی هموسیدرین می‌شوند. (**Heart failure cell**).

• **narasyi نیمه راست قلب:** شایع‌ترین علت narasyi قلب راست، narasyi قلب چپ است. اثرات مورفولوژیک و بالینی narasyi نیمه راست قلب در احتقان وریدهای سیستمیک پورت منعکس می‌شود.



### ◆ جابجایی عروق بزرگ (TGA):

آنورت از بطون راست و شریان پولموتر از بطون چپ منشا می‌گیرد. RV دچار هیپرتروفی و LV دچار آتروفی می‌شود. مهمترین تظاهر TGA سیانوز است.

### ناهنجاری‌های انسدادی

مهمنترین خصایعات انسدادی در جریان خون شامل تنگی دریچه ریوی، تنگی یا آترزی آنورت و کوارکتاسیون آنورت است.

#### کوارکتاسیون آنورت

- فرم (preductal) infantile با هیپوپلازی قوس آنورت پروگزیمال به PDA که منجر به سیانوز اندام تحتانی می‌شود.
- فرم (post ductal) adult با ستیغ مشخص داخل لومن آنورت نزدیک به لیگامان آرتريوزوم. معمولاً بدون علامت هستند. در نیمی از موارد با دریچه آنورت دو لته همراهی دارد.

### بیماری ایسکمیک قلبی (IHD)

در بیش از ۹۰٪ موارد، IHD در نتیجه کاهش جریان خون کرونر ثانویه به بیماری عروقی انسدادی ناشی از آترواسکلروز است.

### پاسخ میوکارد به ایسکمی

از نظر مکانی، آزار برگشت‌ناپذیر میوه‌سیت‌های ایسکمیک، ابتدا در ناحیه زیر اندوکارد (بغیر می‌دهد). چون این بخش آخرین ناحیه‌ای است که خون را از عروق اپیکاردی دریافت می‌کند. با این وجود، ناحیه بسیار باریکی از میوکارد که دقیقاً زیر اندوکارد قرار دارد از نکروز در امان می‌ماند زیرا اکسیژن را از راه انتشار از داخل بطون دریافت می‌کند.

انفارکتوس‌های جدایی (موال)، ۵۰٪ یا بیشتر ضفامت دیواره میوکارد را درگیر می‌نماید.

### انواع آن عبارتند از:

- **Ostium Secundum ASD**: شایعترین نوع ASD است (۹۰٪ موارد) علت آن نقص در دیواره ثانویه در ناحیه‌ای نزدیک سوراخ بیضی است.

### • Ostium Primum ASD

۵٪ موارد را شامل می‌شود و از عدم اتصال دیواره اولیه و بالشتک اندوکاردی، در پایین‌ترین قسمت دیواره دهلیزی ناشی می‌شود. ممکن است به دریچه‌های میترال و سلسی نیز گسترش یابد. در سندرم داون شایع است. در بیتلایان به سندرم داون شایع است.

- **Sinus Venosus ASD**: در ۵٪ موارد رخ می‌دهد و نقص در قسمت فوقانی دیواره دهلیزی نزدیک به ورودی ورید اجوف فوقانی است و با ناهنجاری درناژ وریدهای ریوی به دهلیز راست یا SVC همراه است.

### ◆ نقایص دیواره بطنی (VSD):

در VSD دیفکت بین بطنی بیشتر در بخش غشایی سپتوم بین بطنی دیده می‌شود. اگر در بخش عضلانی باشد ممکن است خود به خود در کودکی بسته شود.

### شانت‌های راست به چپ

سیانوز در بدو تولد تظاهر اصلی این دسته می‌باشد. نتایج بالینی سیانوز سیستمیک شدید شامل، چماقی شدن نوک انگشتان دست و پا، پلی‌سیتمی و آمبولی‌های پارادوکسیکال است.

- ◆ **Tترالوژی فالوت (Tetralogy of Fallot)**: شایعترین ناهنجاری مادرزادی سیانوتیک قلب است (شایعترین ناهنجاری که در نوزادی سیانوز می‌دهد TGA است).

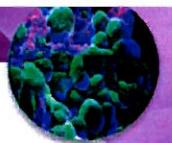
### ۴ چه آن عبارتند از:

۱. PS
۲. VSD
۳. آنورت سوار بر VSD
۴. هیپرتروفی قلب راست

شدت سیانوز به میزان انسداد خروجی بطون راست وابسته است. به علت هیپرتروفی بطون راست قلب به شکل چکمه (Boot shape) در می‌آید. ولی حفرات سمت چپ قلب اندازه طبیعی دارند.

### نتایج همودینامیک TF:

- ۱. شانت راست به چپ
- ۲. جریان خون کاهش یافته ریوی
- ۳. افزایش حجم‌های آنورتی



## تغییرات مورفولوژیک بعد از MI

### • طی ۱۲-۲۴ ساعت:

در ماکروسکوپی تغییر رنگ قرمز یا آبی ناشی از خون راکد و بی حرکت دیده می‌شود.

**در میکروسکوپی:** ادامه نکروز انعقادی همراه با پیکنووز است، هیپرائزینوفیلی میوسیت‌ها و نکروز نوار انقباضی Contraction band necrosis (ناشی از تأثیر کلسیم زیاد خارج سلولی بر روی اکتنین و میوزین) و آغاز ارتئناخ نوتروفیل مشاهده می‌شود.

• روز ۱ تا ۳ بعد از انسداد: در ماکروسکوپی؛ ناحیه انفارکته دارای مرزی مشخص و زرد رنگ و قوام نرم خواهد بود.

در میکروسکوپی؛ حداکثر التهاب حاد در میوکارد نکروتیک دیده می‌شود بعلاوه هسته‌ها از بین می‌روند.

• روز ۳ تا ۷: در ماکروسکوپی: حاشیه انفارکت پرخون و مرکز آن نرم و زرد رنگ خواهد بود و بهبودی از اطراف منطقه انفارکت آغاز می‌شود. در میکروسکوپی؛ شروع ارتash اماکروفاژها و فاگوسیتوz میوسیت‌های نکروتیک و دری‌های نوبتروفیل که در حاشیه انفارکت قرار دارند دیده می‌شود.

• روز ۷ تا ۱۰: در ماکروسکوپی مرکز ناحیه انفارکته به حداکثر رنگ زرد و نرمی رسیده و حاشیه آن قرمزنگ و پرخون است.

در میکروسکوپی فاگوسیتوz کامل سلول های مرده و تولید بافت گرانولا‌سیون فیبروواسکولار در حاشیه آغاز می‌شود

• روز ۱۰ تا ۱۴: در ماکروسکوپی حاشیه انفارکت به صورت فرو رفته (به علت انقباض کلاژن) و قرمز خاکستری رنگ است.

در میکروسکوپی منطقه انفارکت به وسیله بافت گرانولا‌سیون گوشتش جایگزین می‌شود (در هفته ۲ تا ۳ پس از MI کامل می‌شود) و تشکیل عروق جدید و رسبوب کلاژن مشهود است.

• هفته ۲ تا ۸ بعد از MI: در ماکروسکوپی؛ اسکار سفید - خاکستری که از حاشیه به سمت مرکز انفارکت می‌رود دیده می‌شود.

در میکروسکوپی؛ اسکار کلاژنی با سلولاریتی پایین بر داریست بافت گرانولا‌سیون تشکیل شده است.

• پس از ۲ ماه: هم در ماکروسکوپی و هم در میکروسکوپی اسکار و بافت فیبروی متراکم دیده می‌شود.

از نظر مورفولوژی، روند تغییرات به مدت زمانی بستگی دارد که از آسیب اولیه گذشته است:

• در عرض چند ثانیه تا ۳۰ دقیقه اول بعد از انسداد عروقی: گلیکولیز هوایی میوسیت‌ها متوقف و به تولید ناکافی ATP و تجمع اسید لاکتیک منتهی می‌شود که پیامد عملکردی آن از دست دادن قدرت انقباض می‌باشد. این تغییرات در ظاهر (ماکروسکوپیک) و میکروسکوپ نوری قابل مشاهده نیست اما در میکروسکوپ الکترونی؛ شل شدن میوفیبریل‌ها، از دست رفتن گلیکوژن و تورم میتوکندری‌ها مشاهده می‌شود.

☞ نکته: اگر جریان خون میوکارد در این چارچوب زمانی بازگردد (خونرسانی مجدد)، احتمال بقاء سلول‌ها وجود دارد و در غیر این صورت، آزار برگشت‌ناپذیر (پس از نیم ساعت) رخ خواهد داد.

• طی نیم ساعت تا ۴ ساعت: در میکروسکوپ الکترونی، از هم گسیختگی سارکولم (غشا سلولی میوسیت) و دانسیتیهای آمورف در میتوکندری (نشانه آسیب برگشت‌ناپذیر) دیده می‌شود.

در میکروسکوپ نوری یافته‌ها از فقدان تغییرات تا موجود شدن رشته‌های میوسیت در حاشیه انفارکتوس متغیرند. در بررسی ماکروسکوپیک نیز تغییری مشاهده نمی‌شود، اما در صورت استفاده از رنگ‌های حیاتی منطقه انفارکته رنگ پریده بنظر می‌رسد.

• با گذشت ۱۲-۴ ساعت: در ماکروسکوپی، گاه تغییر رنگ تدریجی میوکارد به صورت نقاط تیره رنگ مشاهده می‌شود. در (در اسی میکروسکوپیک، تظاهر تیپیک نکروز انعقادی میوسیت‌هاست. کشیدگی میوسیت‌های مرده و غیرقابل انقباض حاشیه انفارکتوس به صورت «الیاف موهی» (Wavy fibers) مشاهده می‌شود همچنین فضاهای داخل سلولی شفاف و بزرگ حاوی آب در میوسیت‌های زنده با قدرت انقباض ناچیز به صورت میوسیت‌های واکوئولار دیده می‌شود.



## بیماری ایسکمیک مزمن قلب

عده‌تا ناشی از اختلال عملکرد قلبی به علت هیپرتروفی میوکارد بعد از MI است.

### یافته‌های مورفولوژیک عبارتند از:

۱. آتروفی و هیپرتروفی همزمان میوکارد
۲. واکوتولیزاسیون میوسیت‌های زیراندوکارد (نشانه ایسکمی شدید و مزمن)
۳. فیبروز

## تغییر انفارکت در اثر خونرسانی مجدد

هدف از درمان MI حاد، نجات میوکارد ایسکمیک با برقراری مجدد خونرسانی بافتی در حداقل زمان است.

خونرسانی مجدد کاملاً بی‌ضرر نبوده و خود سبب ایجاد آسیب موضعی می‌شود که علت آن تا حدی، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن توسط لکوسیت‌های ارتشاج یافته بر اثر خونرسانی مجدد است.

### تغییرات ناحیه انفارکتی بعد از فوتورسانی مجدد

#### شامل موارد زیر است:

۱. فوژنیزی (از عروق آسیب دیده)
۲. نکروز نواحی انتقام‌آور در میوسیت‌هایی که به صورت Contraction band برگشت‌ناپذیر آسیب دیده‌اند. (تشکیل Ischemic Reperfusion در دیده می‌شود).

## ارزیابی آزمایشگاهی MI (بیومارکرهای قلبی)

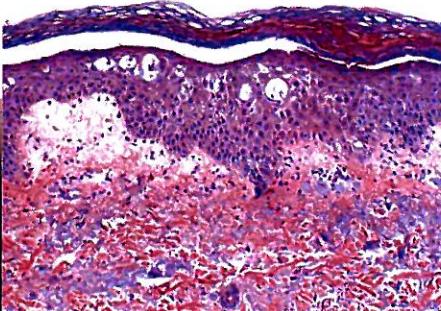
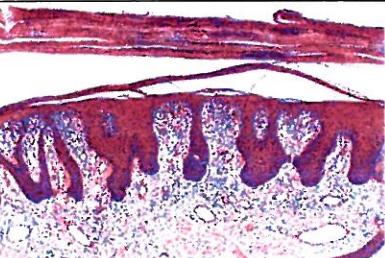
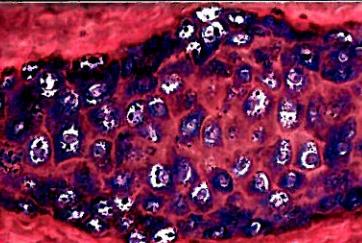
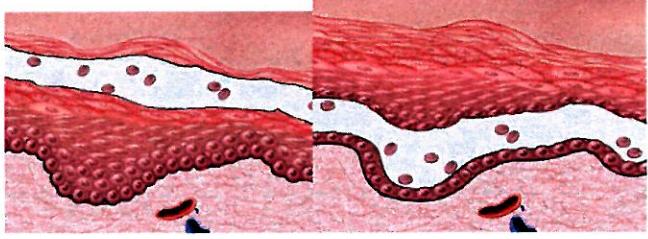
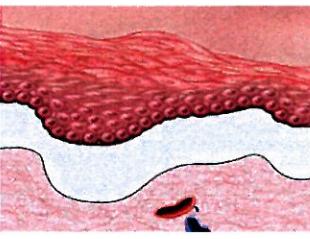
براساس سنجش میوگلوبین، تربوپوئین‌های T و I و آنزیم‌های کراتینی کیناز CK و به ویژه ایزوفرم CK-MB و LDH است. در این میان CK-MB و تربوپوئین (Tn) هساسیت و افتصاصیت بالاتری دارند.

- تربوپوئین‌ها: در افراد سالم TnT، TnI درگردش خون قابل ردیابی نیستند اما ۲ تا ۴ ساعت بعد از MI حاد، سطح هر دو Tn افزایش یافته و پس از ۲ روز به اوچ می‌رسند و تا ۱-۲ هفته قابل اندازه‌گیری می‌باشدند.

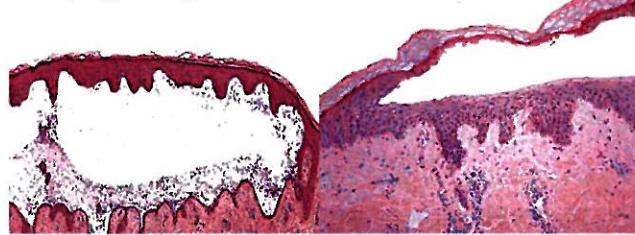
- CK-MB: فعالیت CK-MB، ۲-۴ ساعت بعد از MI آغاز و پس از ۱-۲ روز به اوچ می‌رسد و پس از ۳ روز به سطح طبیعی باز می‌گردد.

**نکته:** تربوپوئین و CK-MB در تشخیص مراحل اولیه MI از حساسیت یکسانی برخوردارند، اما چون سطح تربوپوئین به مدت ۷-۱۴ روز بالا می‌ماند، سبب شناسایی MI در طی این مدت می‌شود (علی‌رغم اینکه CK-MB به سطح نرمال می‌رسد).

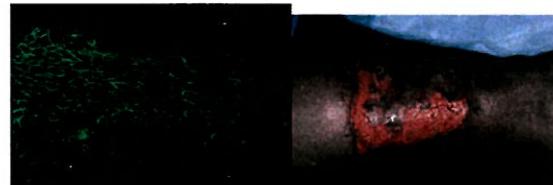
## فصل اول / پوست

		Eczematous dermatitis	
		Chronic psoriasis	
		Lichen planus	
			Verruca vulgaris
Subcorneal	Suprabasal	Intraepidermal	
		Subepidermal	

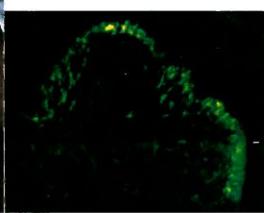
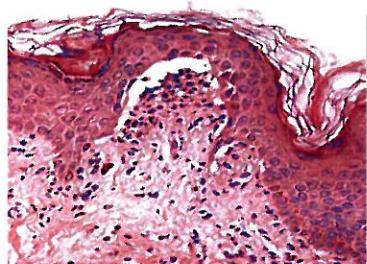
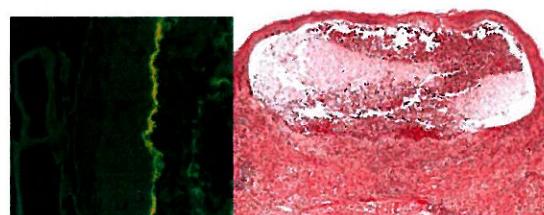
**Pemphigus vulgaris.**



**Pemphigus foliaceus**

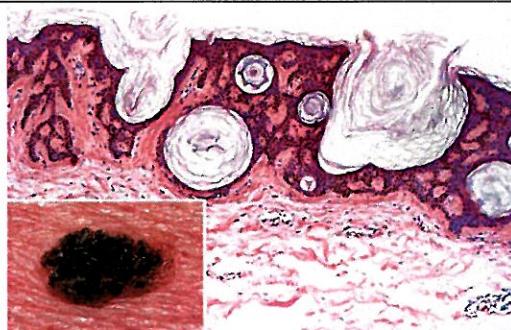


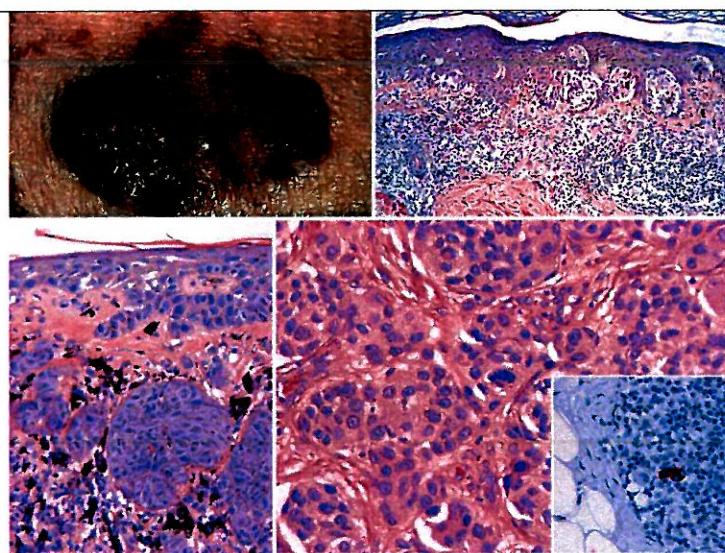
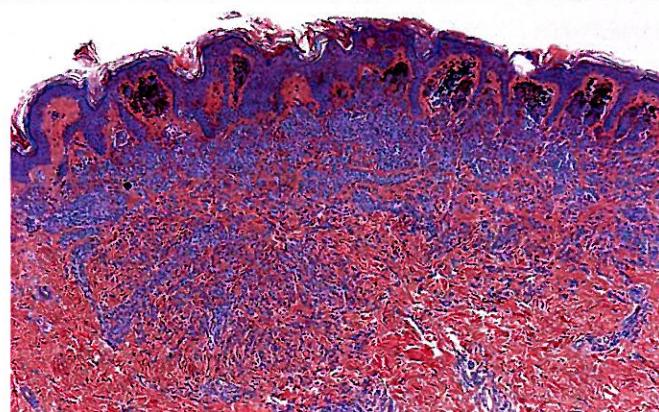
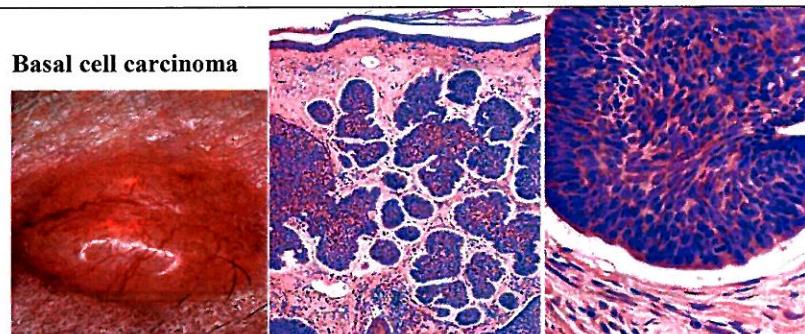
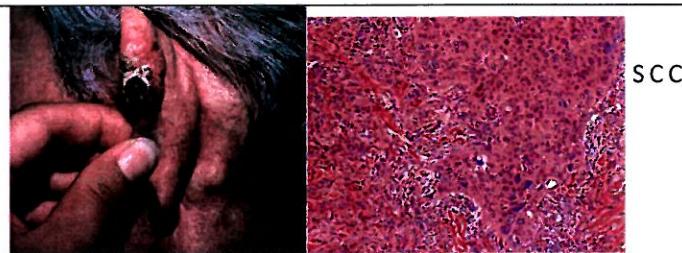
**Bullous pemphigoid**



**Dermatitis herpetiformis.**

**Seborrheic keratosis**

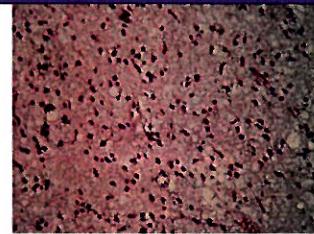




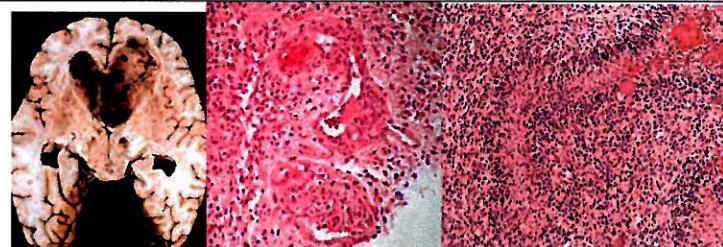
Melanocytic nevus

Melanoma.

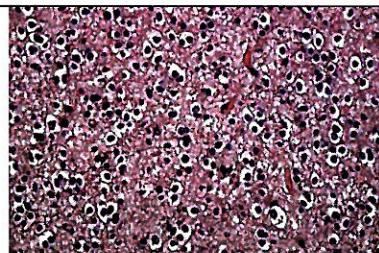
فصل دوم / دستگاه عصبی مرکزی



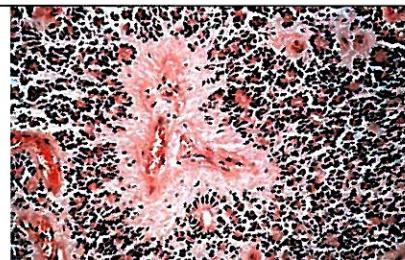
Diffuse astrocytomas, Grade II



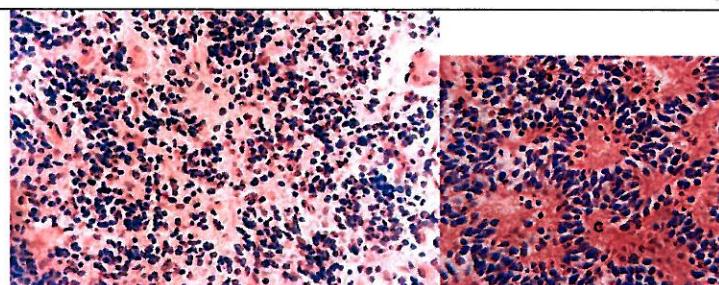
Glioblastoma



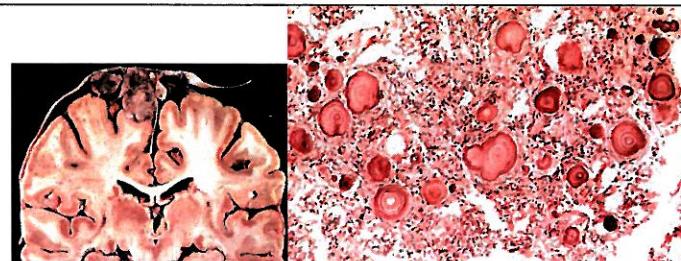
oligodendrogloma,



ependymoma •

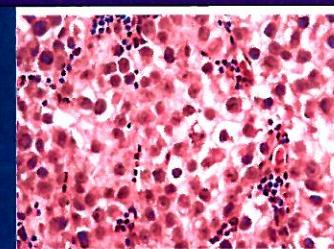


medulloblastoma,

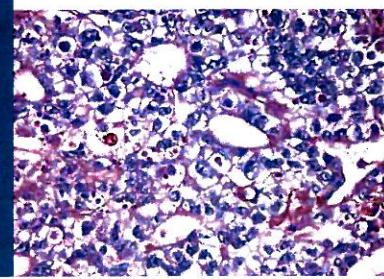
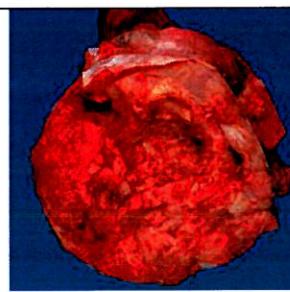


Meningioma •

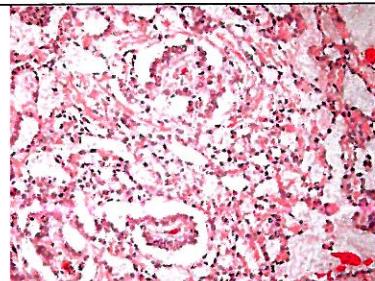
فصل سوم / دستگاه تناسلی مردانه و مجاري ادراری تحتانی



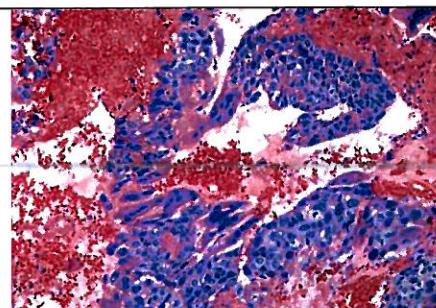
Seminoma



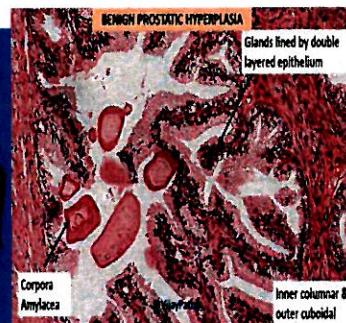
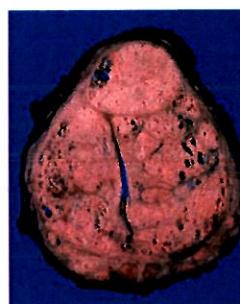
Embryonal carcinoma

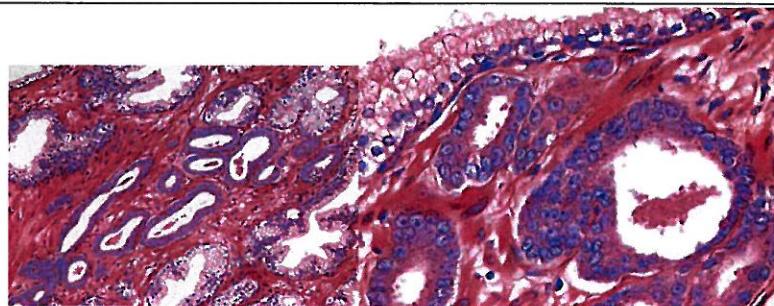


Yolk sac tumor



Choriocarcinoma.





Adenocarcinoma of prostate

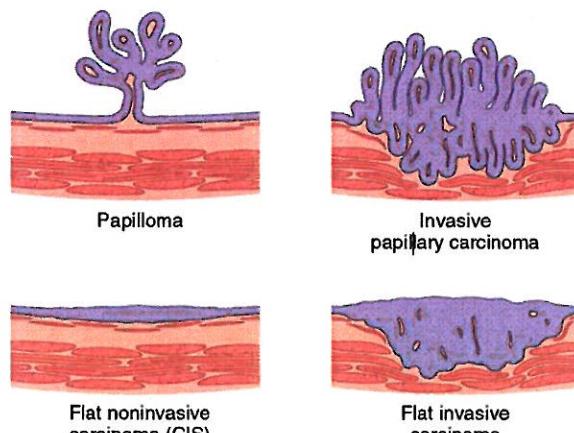
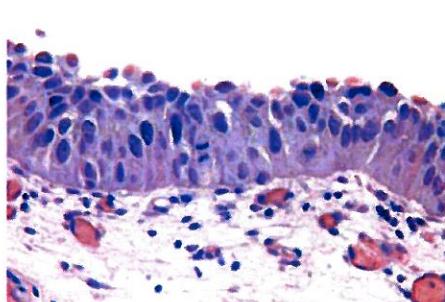
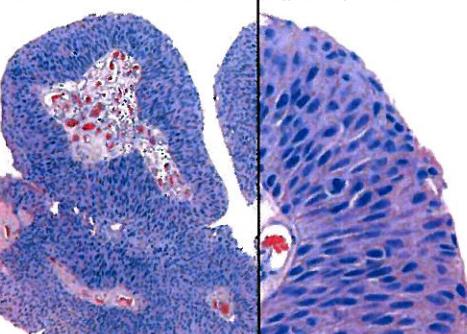


Fig. 18.15 Morphologic patterns of urothelial neoplasia.

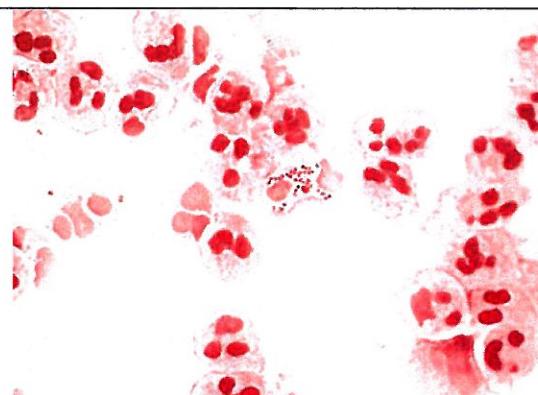
Carcinoma in situ (CIS)



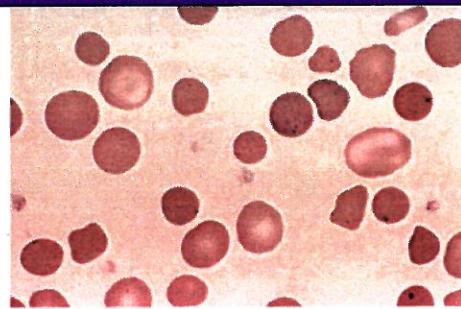
Noninvasive low-grade papillary urothelial carcinoma



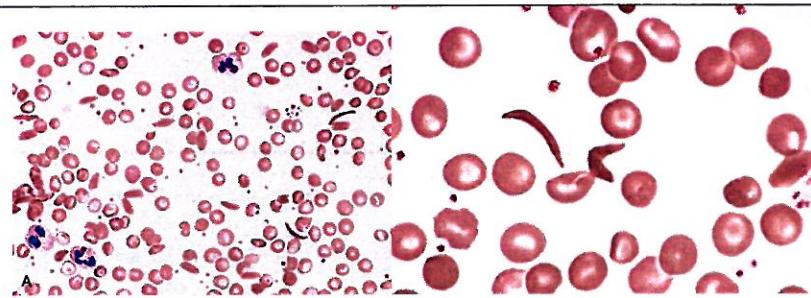
*Neisseria gonorrhoeae*



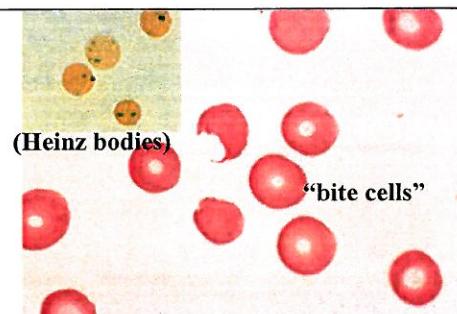
فصل چهارم / دستگاه خونساز و تنفسی



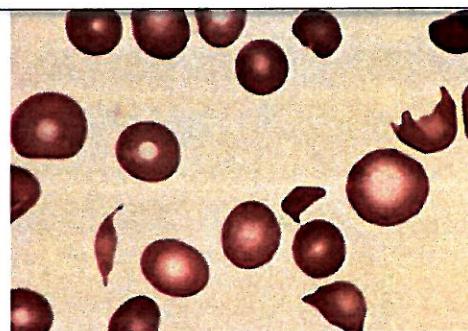
Hereditary spherocytosis



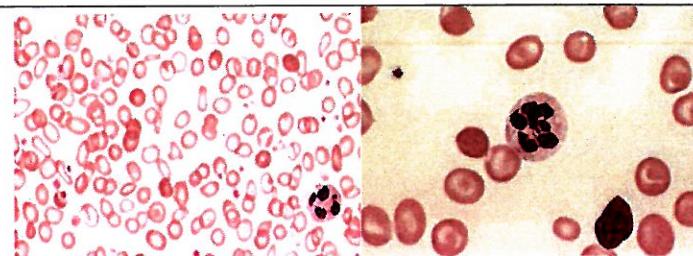
Sickle cell anemia



G6PD Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

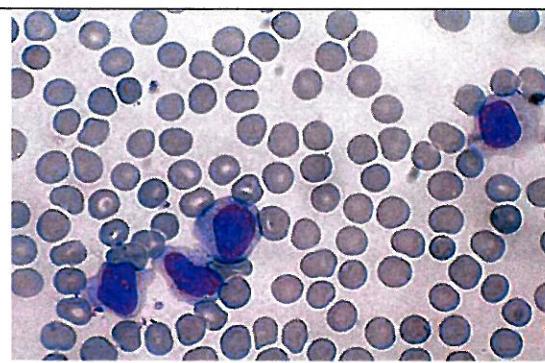


Microangiopathic hemolytic anemia

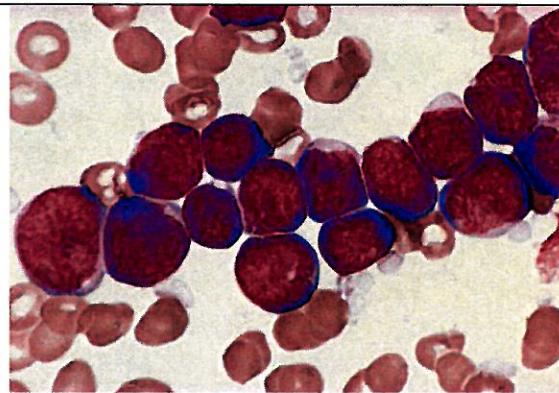


Iron deficiency anemia

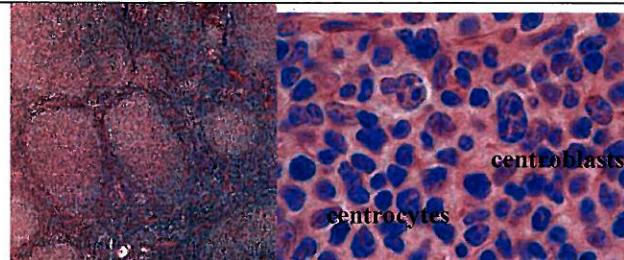
Megaloblastic anemia



Atypical lymphocytes in infectious mononucleosis



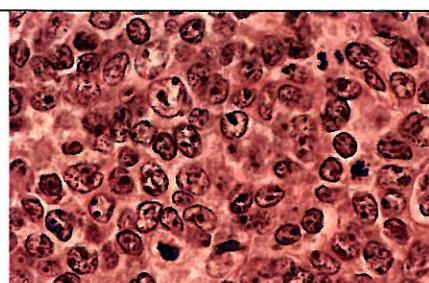
ALL.



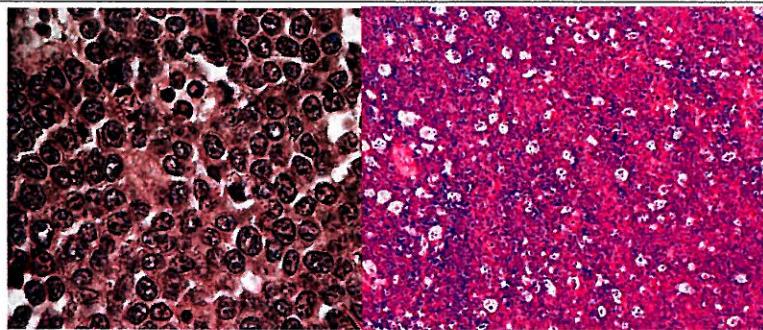
Follicular lymphoma

centroblasts

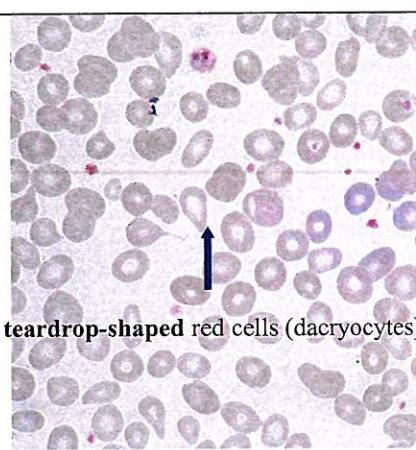
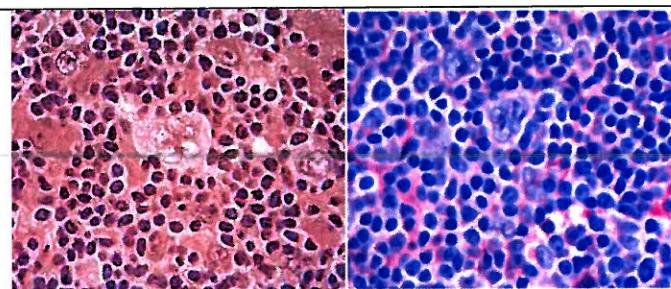
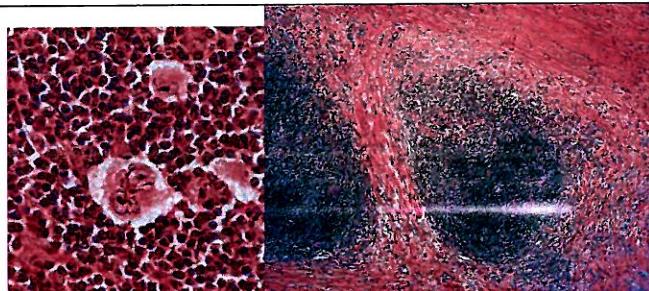
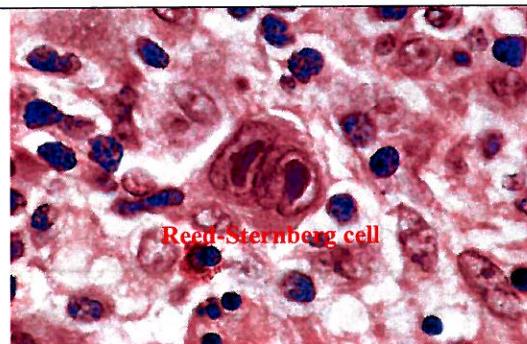
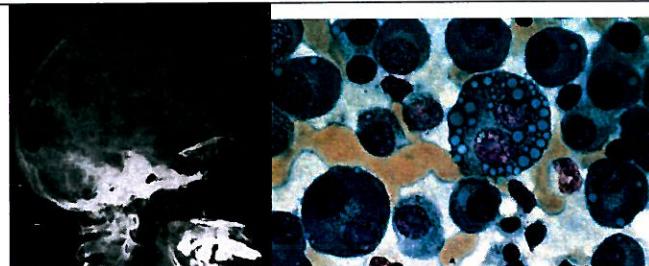
centrocytes



Diffuse large B cell lymphoma

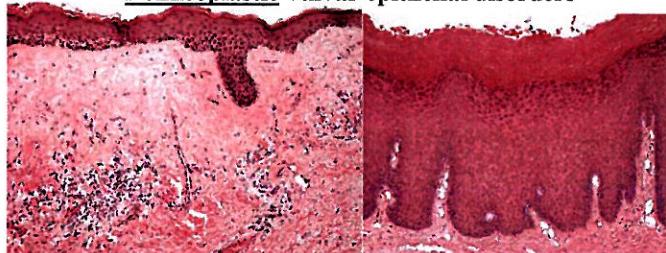


Burkitt lymphoma



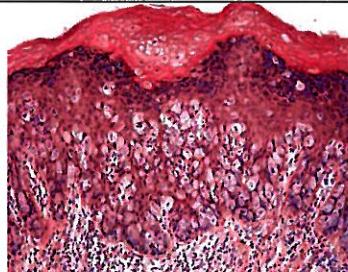
فصل پنجم / دستگاه تناسلی زنانه و پستان

## **Nonneoplastic vulvar epithelial disorders**



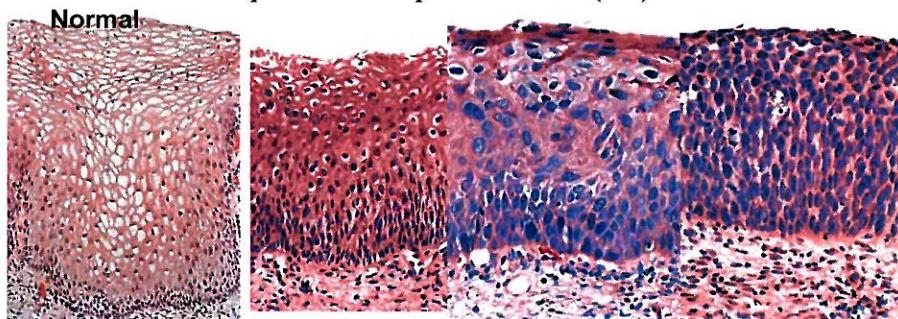
### **Lichen sclerosus**

## **Lichen simplex chronicus**



### **Paget disease of the vulva**

### **squamous intraepithelial lesions (SIL)**

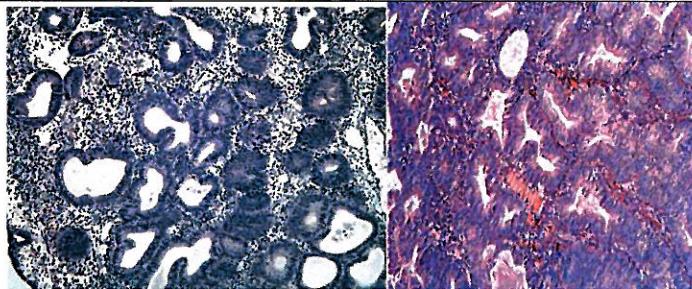


## Normal

LSIL (CIN 1)

HSLI (CIN 2)

HSLI (CIN 3)

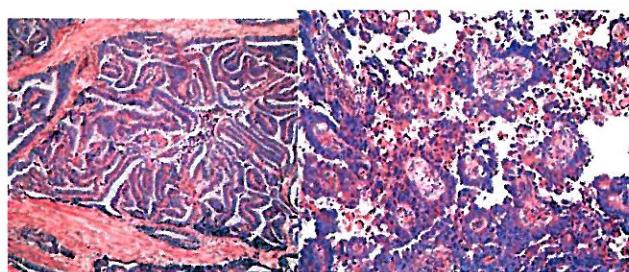


### Endometrial hyperplasia

### **Hyperplasia without atypia**

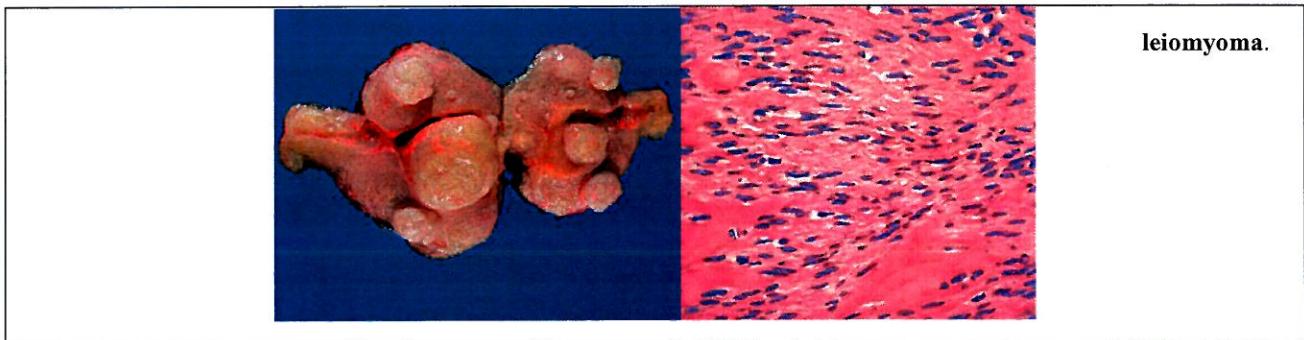
### **Hyperplasia with atypia**

## **Endometrial carcinoma**

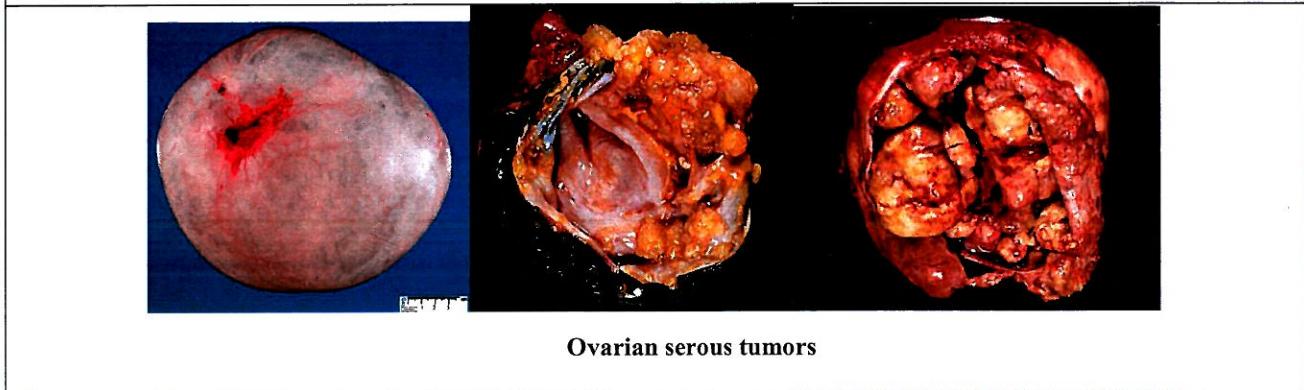


### **Endometrioid**

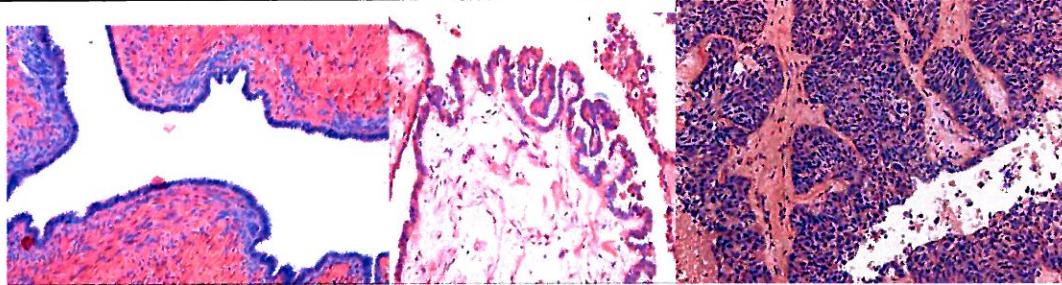
## Serous



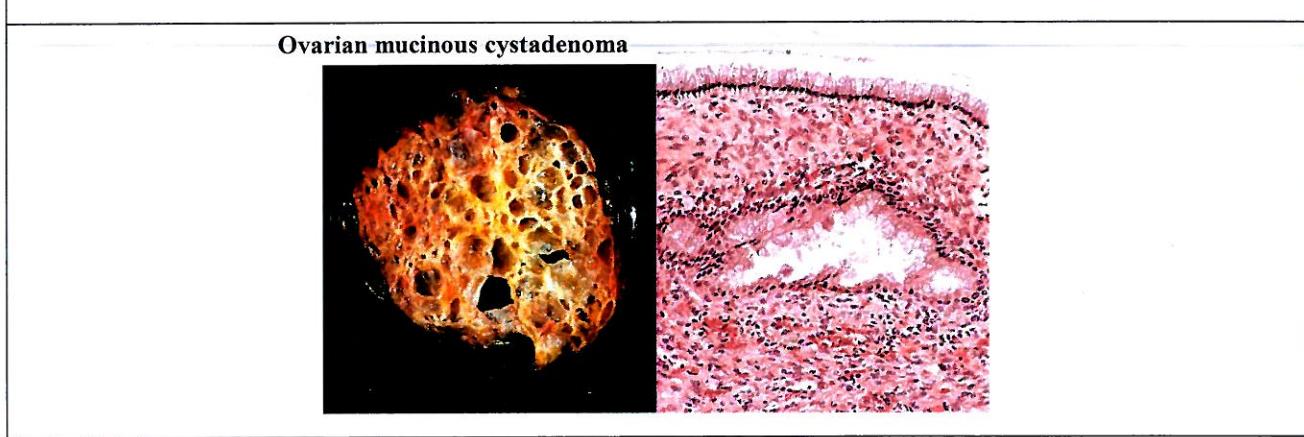
leiomyoma.



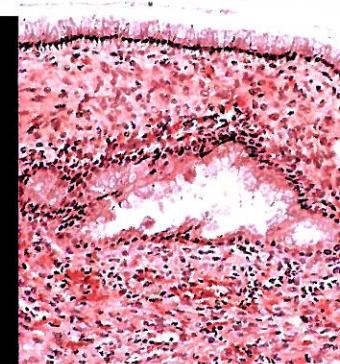
Ovarian serous tumors



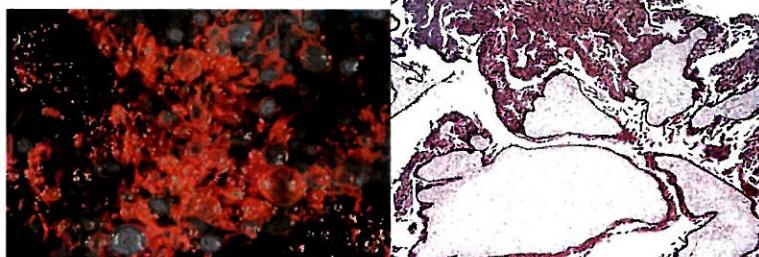
Ovarian serous tumors



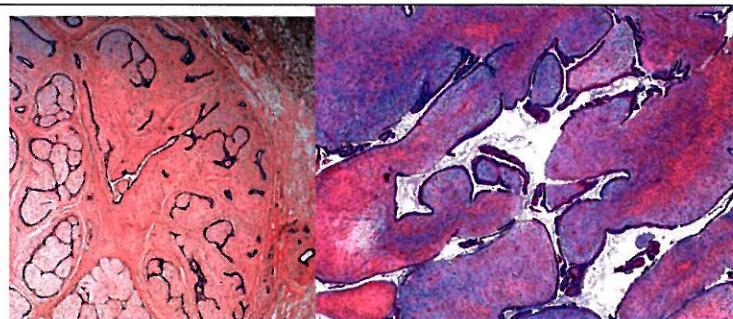
Ovarian mucinous cystadenoma



Complete hydatidiform mole

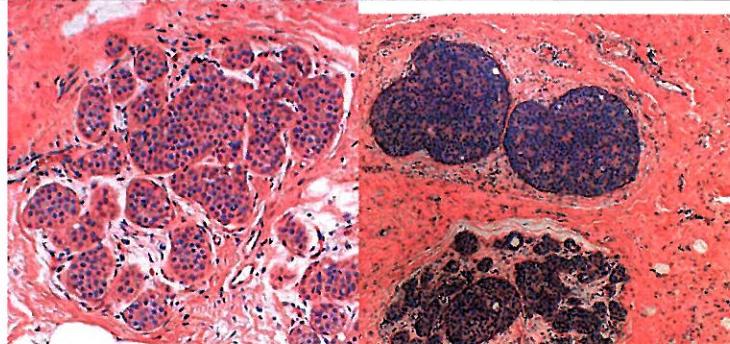


Fibroadenoma.



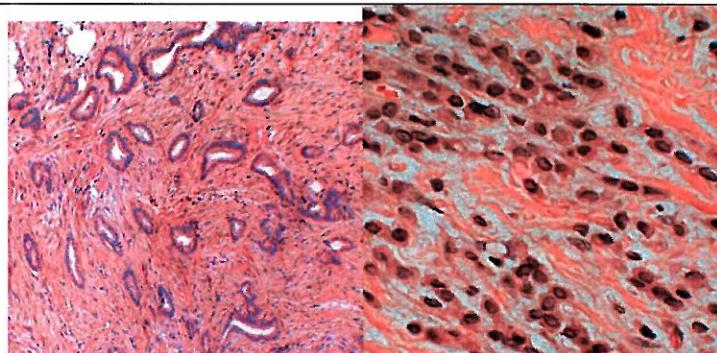
Phyllodes tumors

LCIS



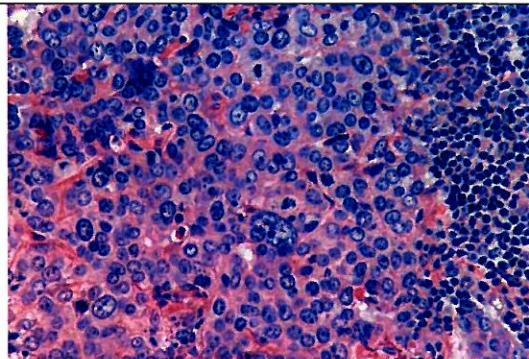
DCIS).

Invasive “ductal” carcinoma



Invasive Lobular carcinomas

Medullary carcinoma



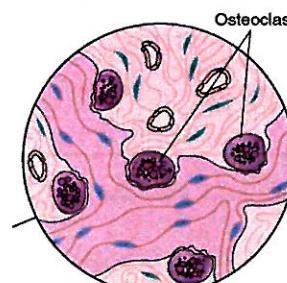
فصل ششم / دستگاه عضلانی اسکلتی

Hyperparathyroidism

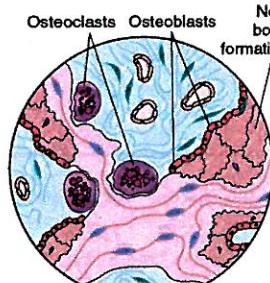


brown tumor

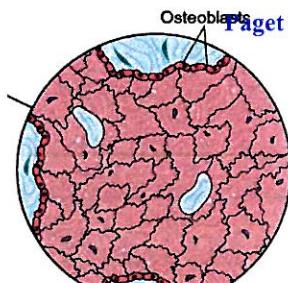
dissecting osteitis



OSTEOLYTIC PHASE

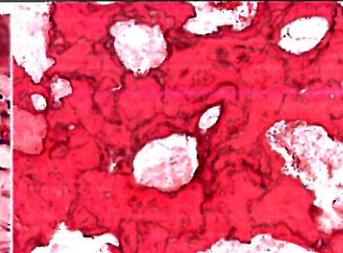
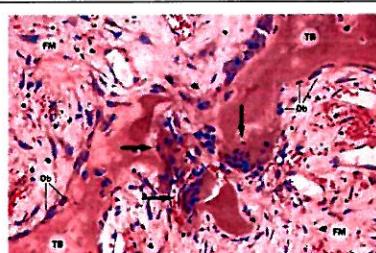


MIXED PHASE

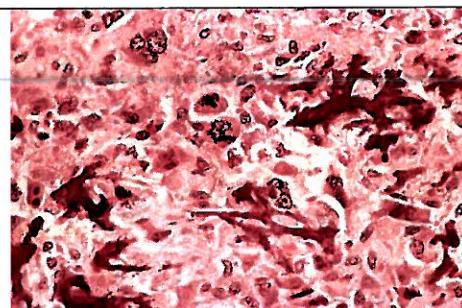


OSTEOSCLEROTIC PHASE

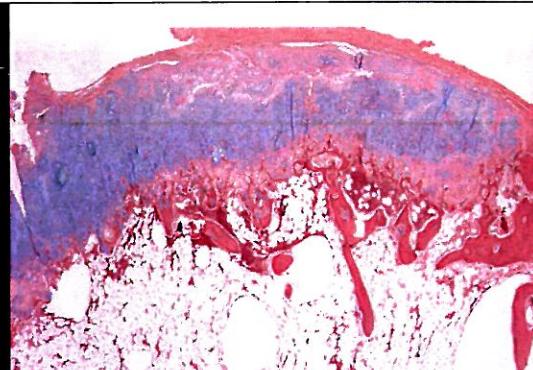
Paget disease



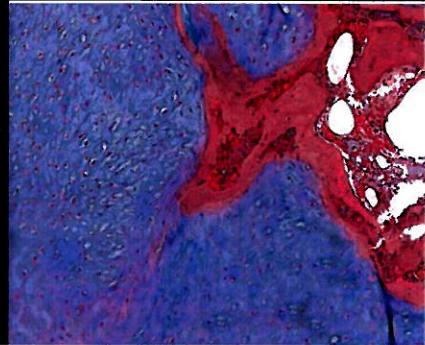
Paget disease



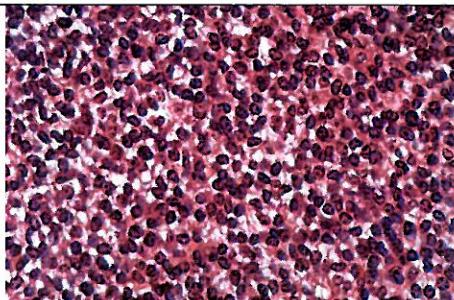
osteosarcoma.



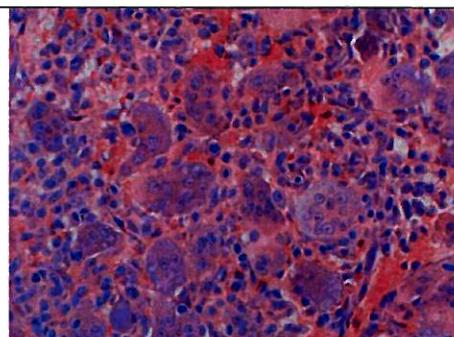
Osteochondroma



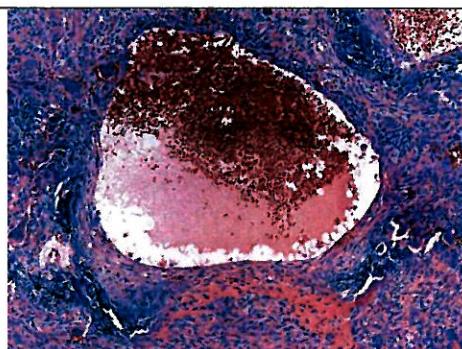
Enchondroma



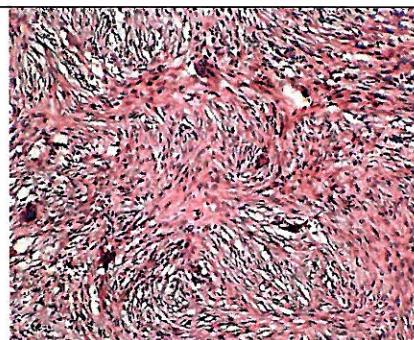
Ewing sarcoma



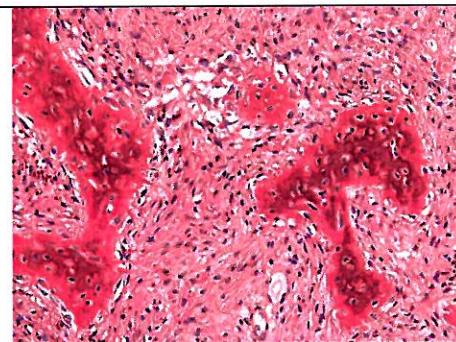
Giant cell tumor



Aneurysmal bone cyst

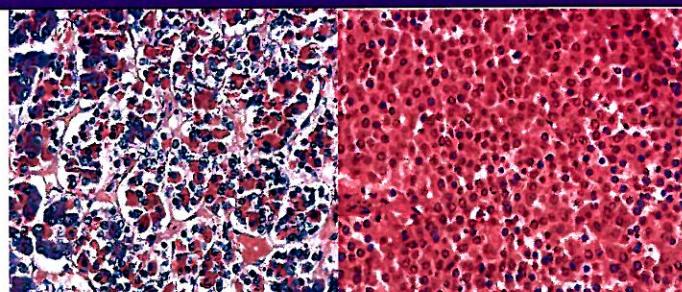


Nonossifying Fibroma= *fibrous cortical defect*



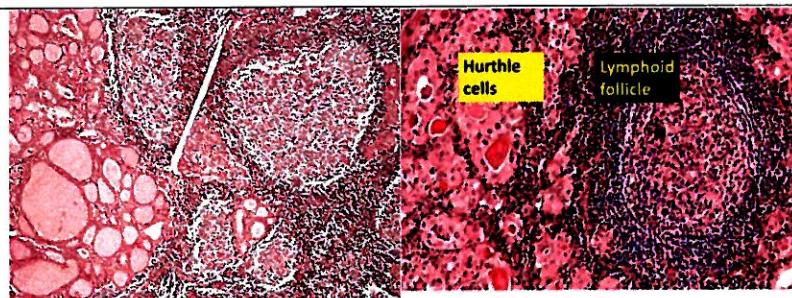
Fibrous dysplasia

فصل هفتم / اندوکرین

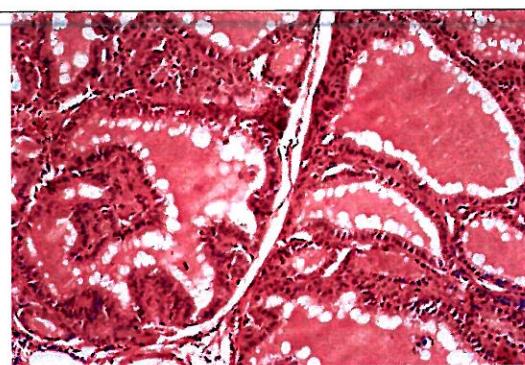


Normal anterior pituitary gland.

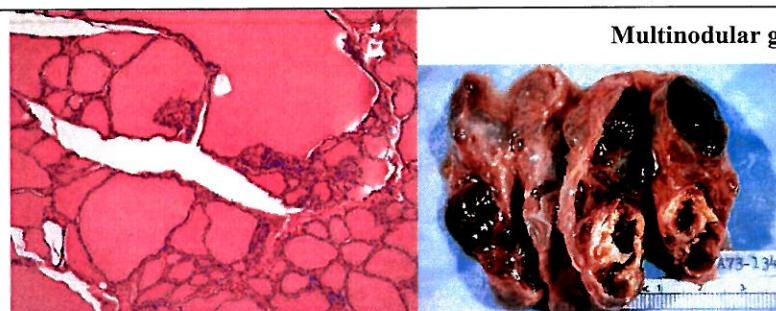
Pituitary adenoma



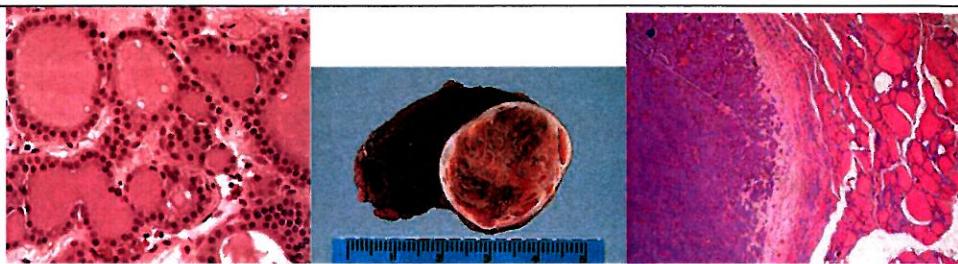
Hashimoto thyroiditis



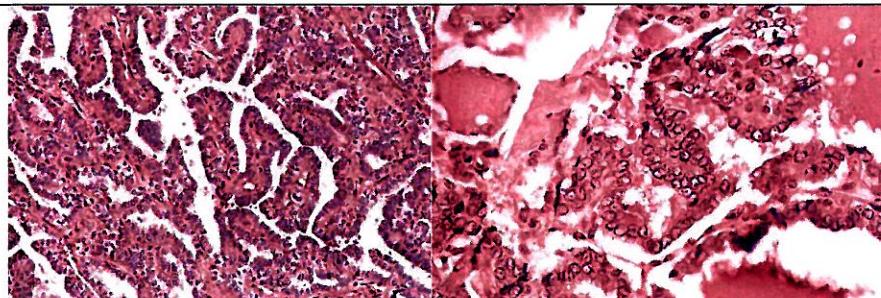
Graves disease



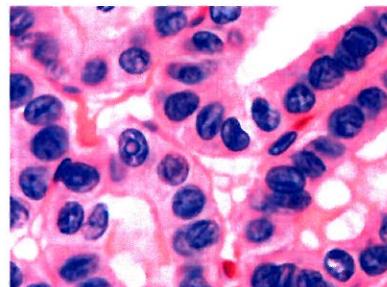
Multinodular goiter



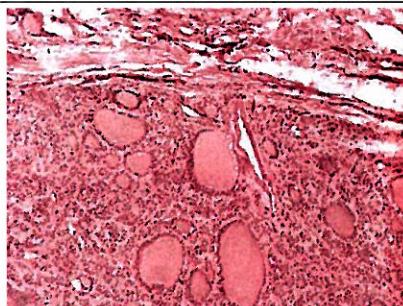
Follicular adenoma



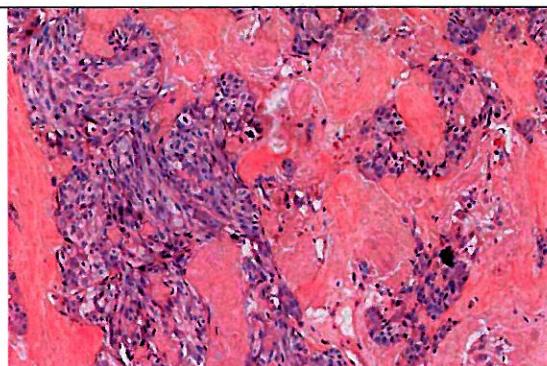
Papillary thyroid carcinoma



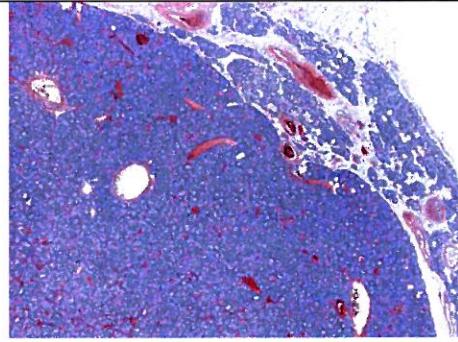
Papillary thyroid carcinoma



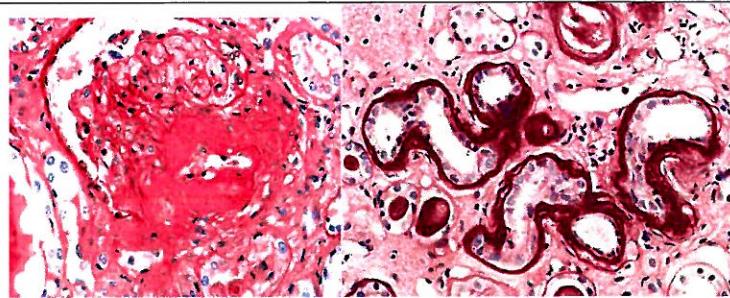
Follicular carcinoma



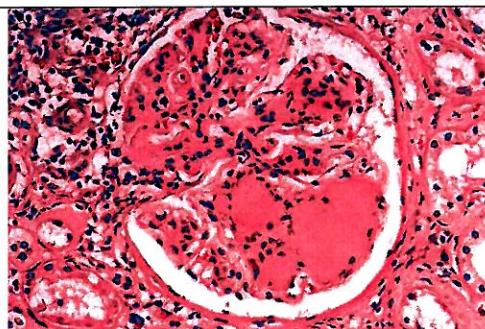
Medullary carcinoma of the thyroid



Chief cell parathyroid adenoma



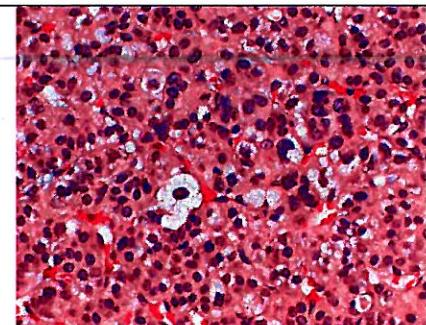
renal hyaline arteriolosclerosis      thickening of tubular basement membrane (PAS)



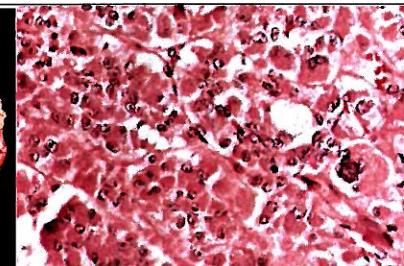
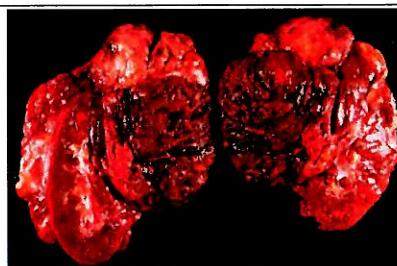
Nodular glomerulosclerosis



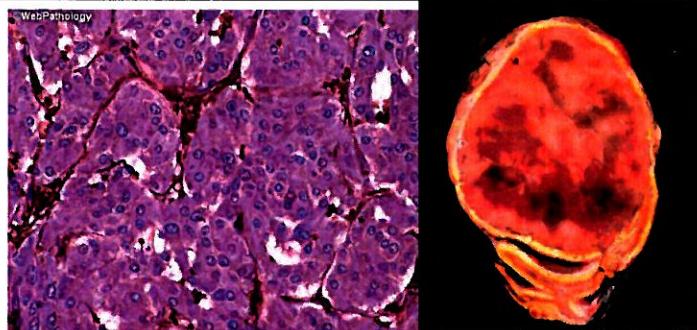
Diffuse hyperplasia of the adrenal



Adrenocortical adenoma

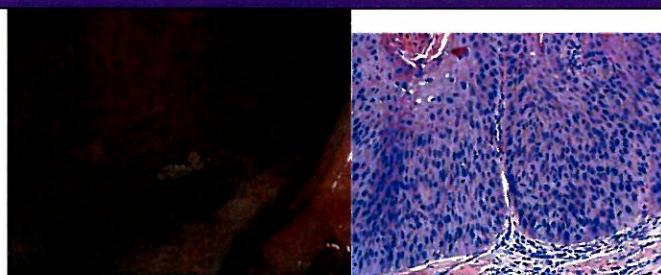


Adrenal carcinoma

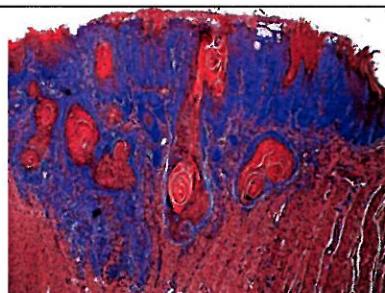


### **pheochromocytoma,**

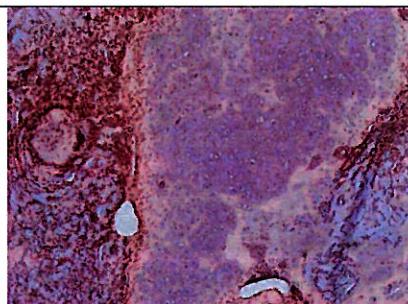
## فصل هشتم / حفره دهان و دستگاه گوارش



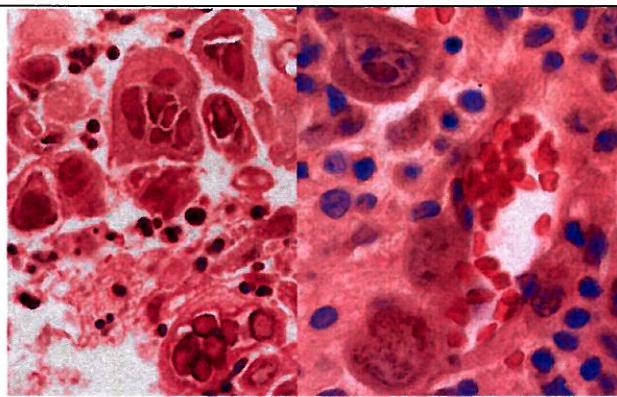
## **Leukoplakia.**



## **Oral squamous cell carcinoma**

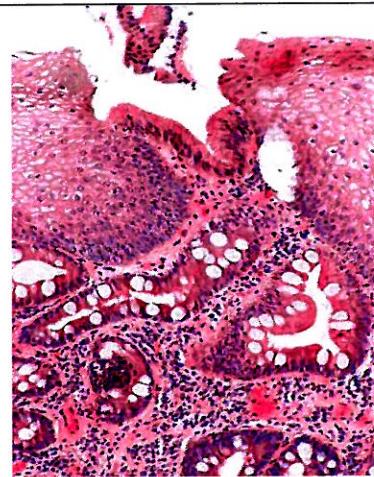


## Pleomorphic adenoma

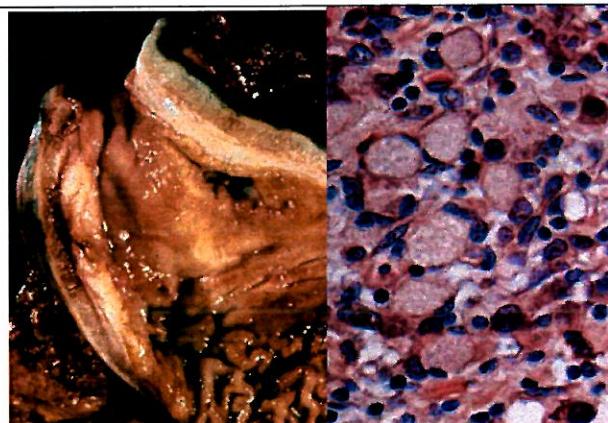


HSV

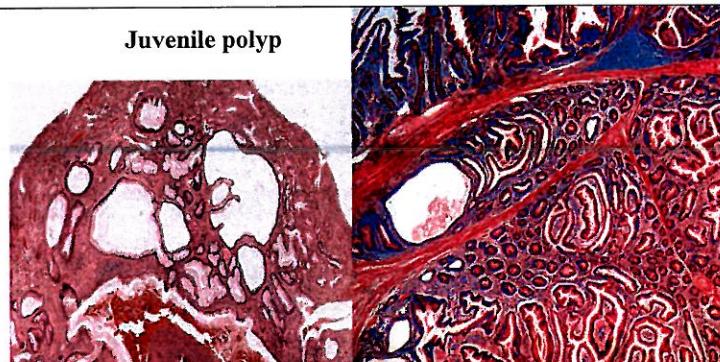
CMV



Barrett esophagus



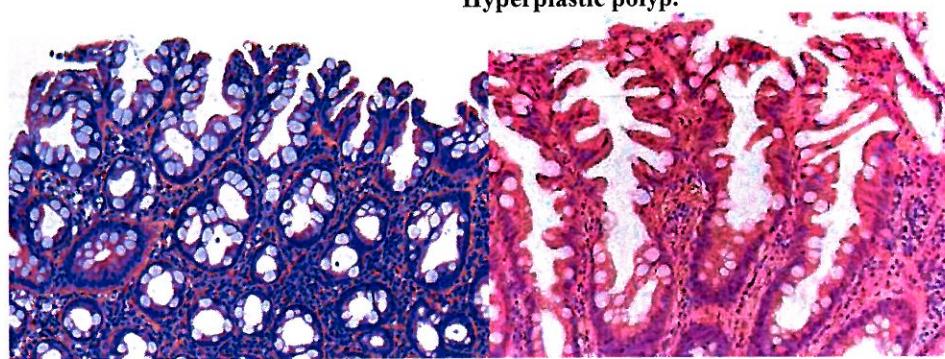
Diffuse Type adenocarcinoma Of stomach



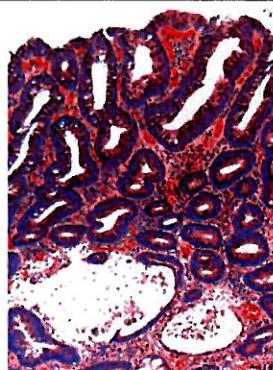
Juvenile polyp

Hamartomatous polyps

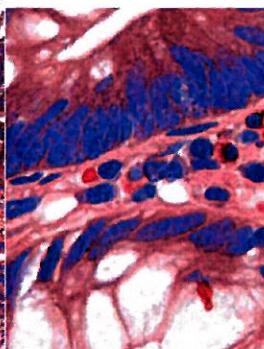
Peutz-Jeghers polyp.



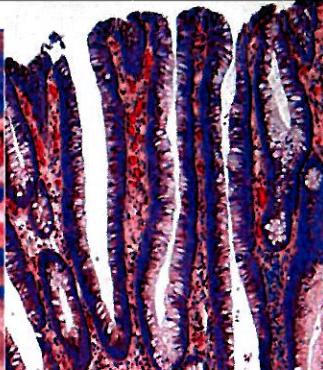
Hyperplastic polyp.



Tubular adenoma

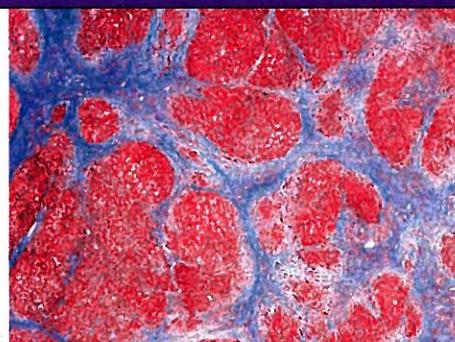


colonic adenomas

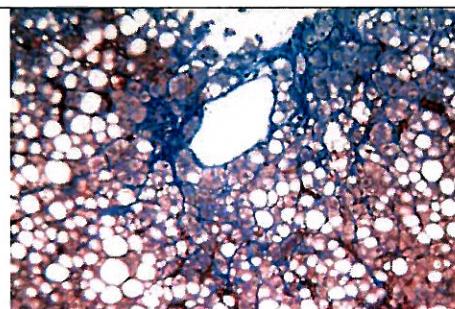


Villous adenoma

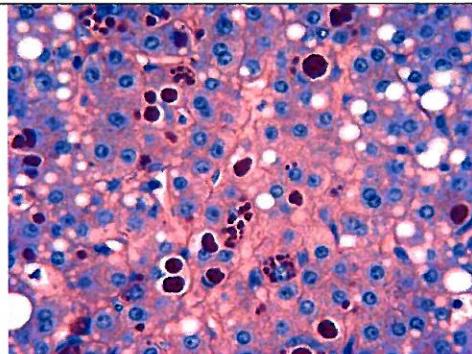
### فصل نهم / کبد و مجاری صفراوی



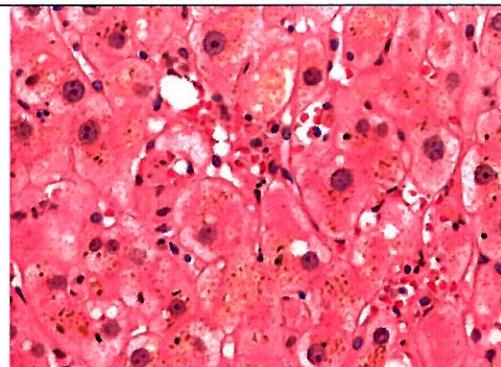
Alcoholic cirrhosis



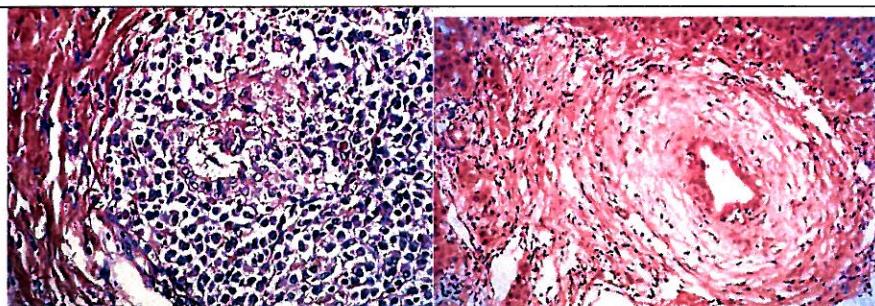
Fatty liver disease



$\alpha 1$ -Anti-trypsin deficiency.  
(PAS) stain

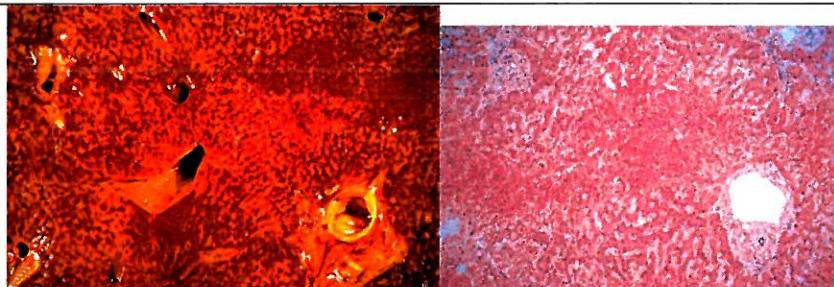


Cholestasis.

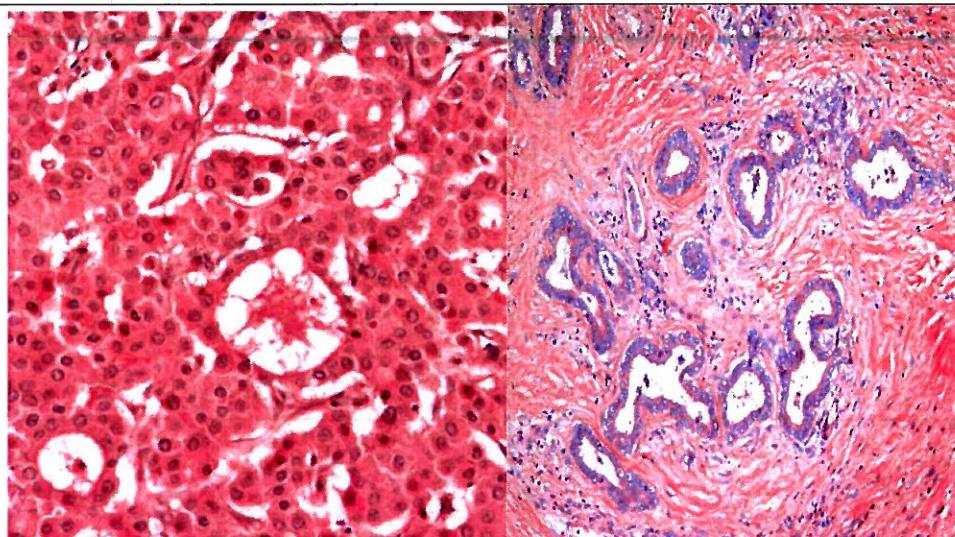


Primary biliary cirrhosis

Primary sclerosing cholangitis



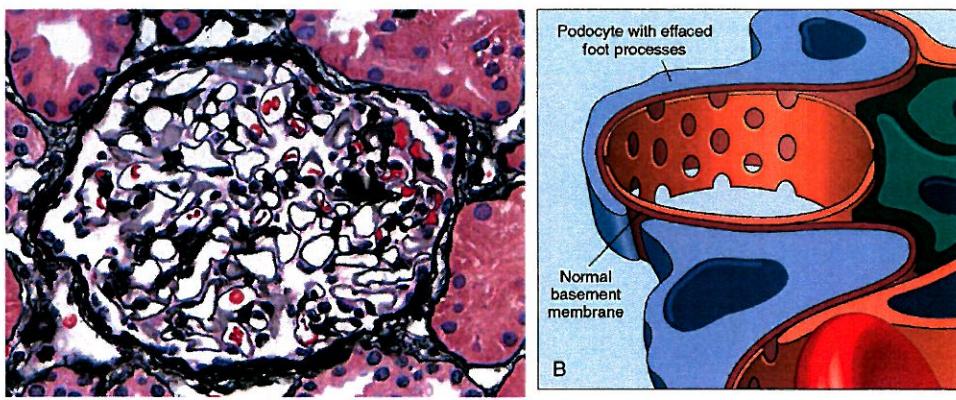
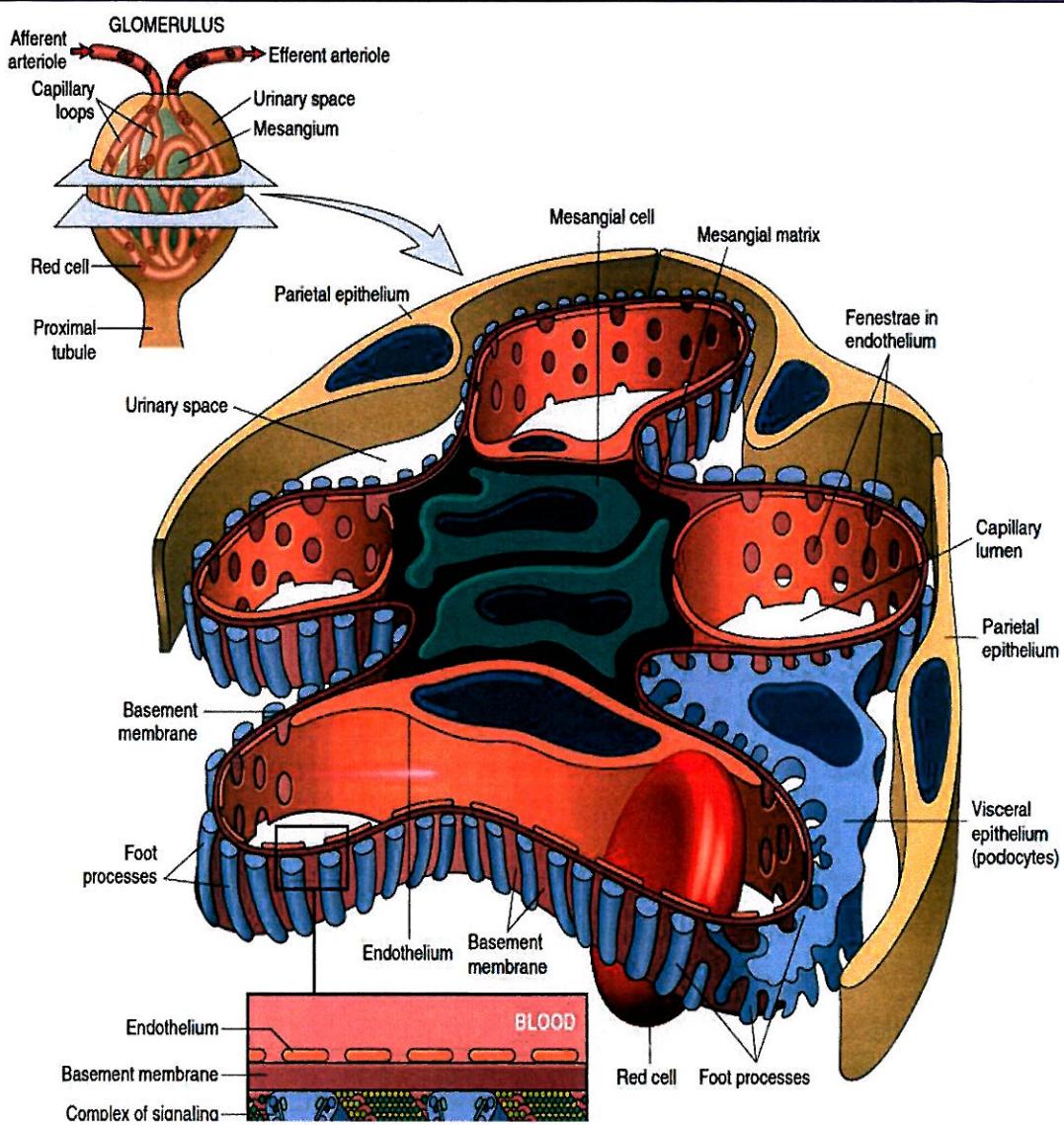
Acute passive congestion (“nutmeg liver”).



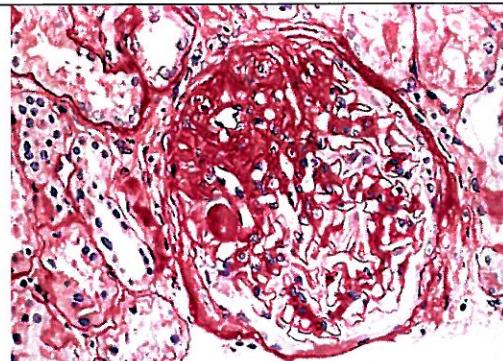
Hepatocellular carcinoma

Cholangiocarcinoma.

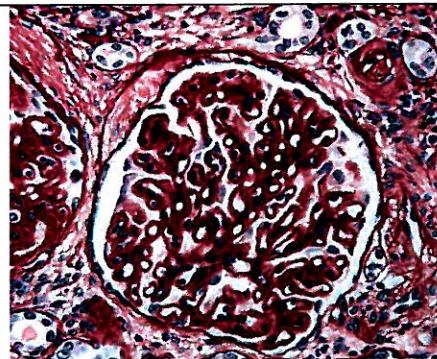
## فصل دهم / کلیه



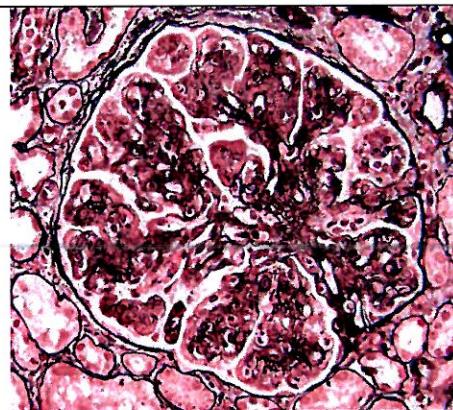
Minimal-change disease



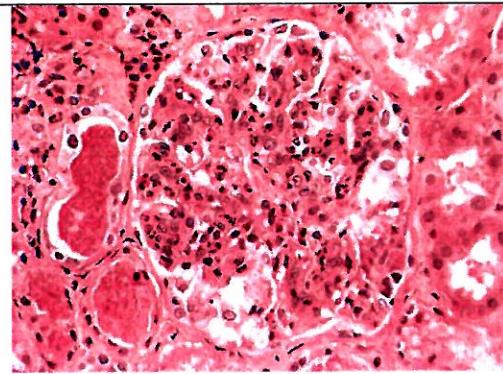
Focal and segmental glomerulosclerosis



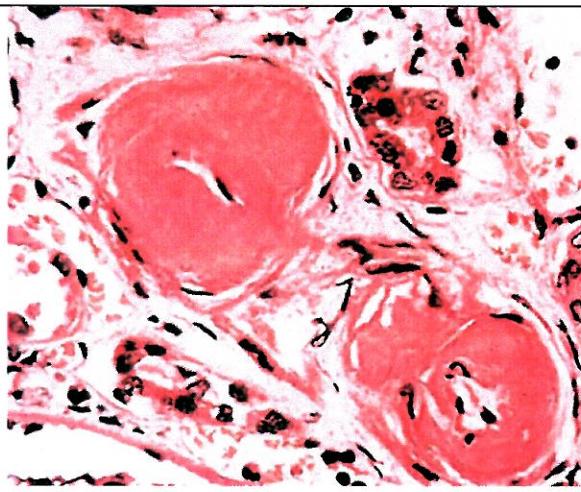
Membranous nephropathy



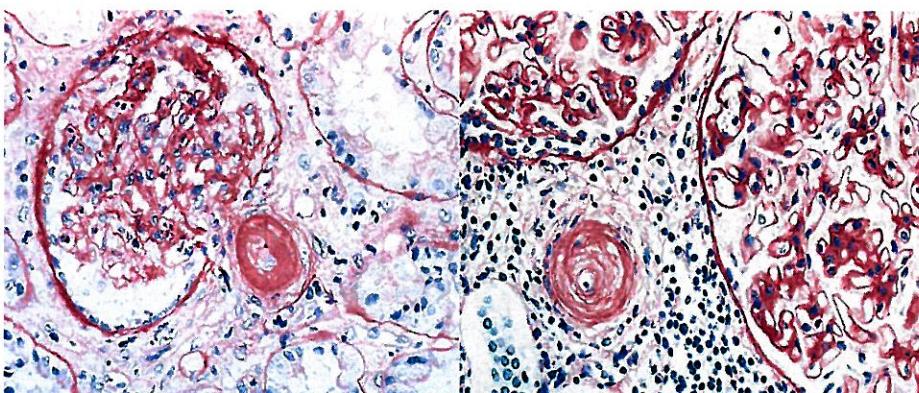
Membranoproliferative glomerulonephritis



Poststreptococcal glomerulonephritis

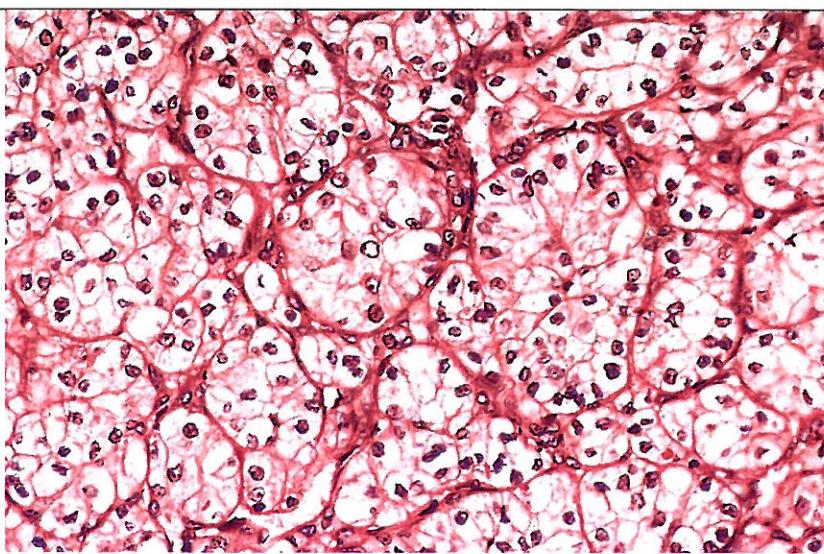


Malignant hypertension

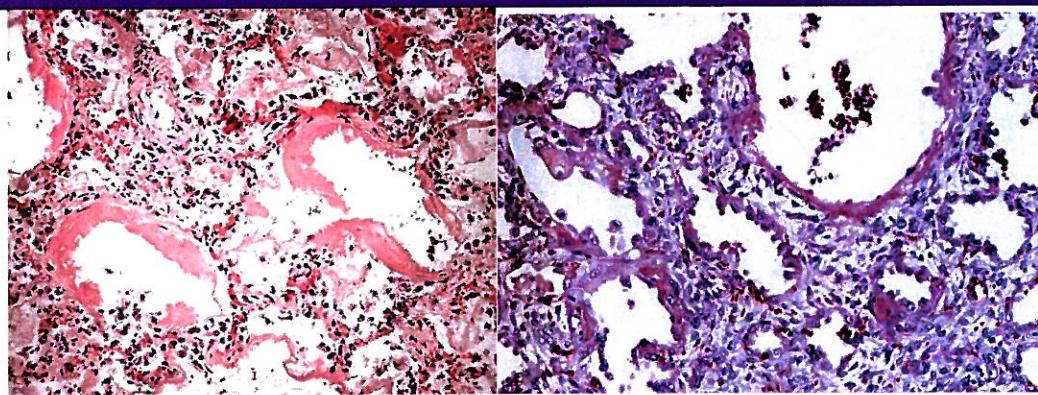


Fibrinoid necrosis

Hyperplastic arteriolosclerosis

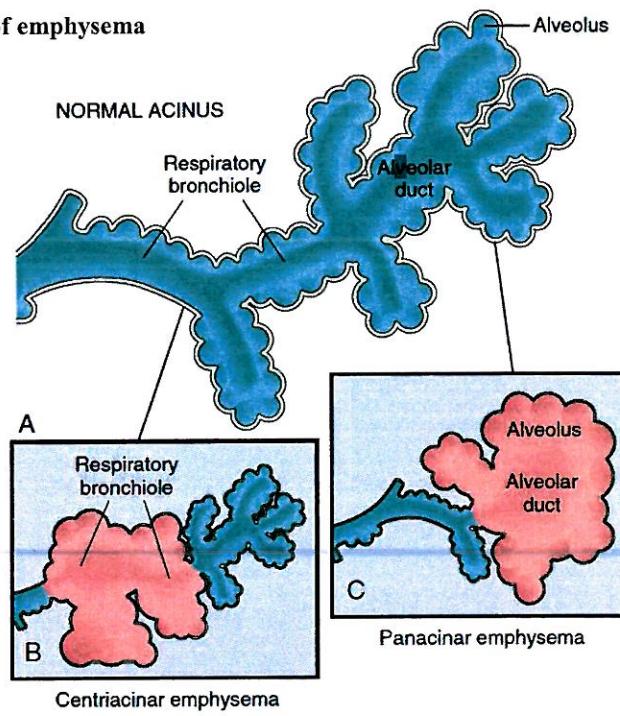


clear cell RCC

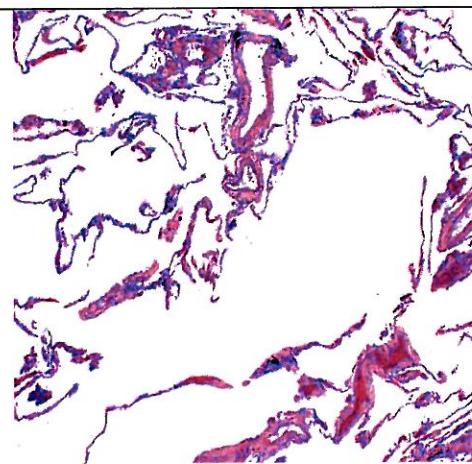


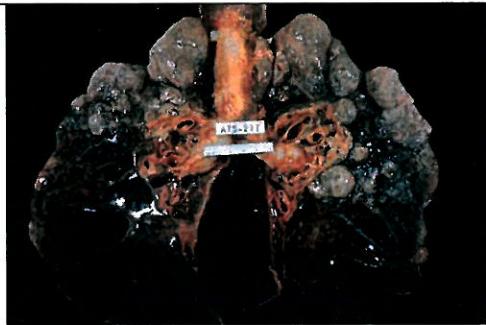
Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome

Major patterns of emphysema

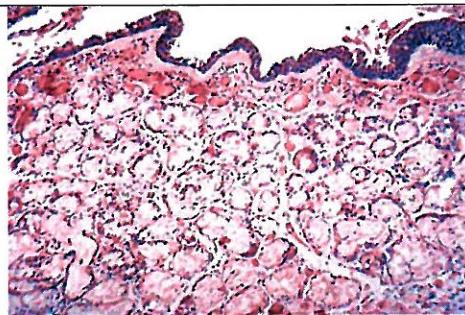


Pulmonary emphysema

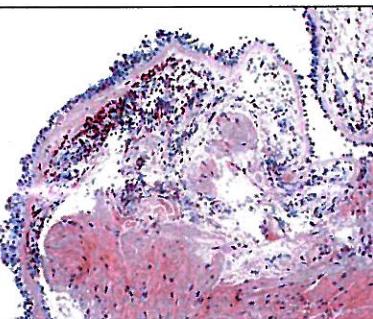




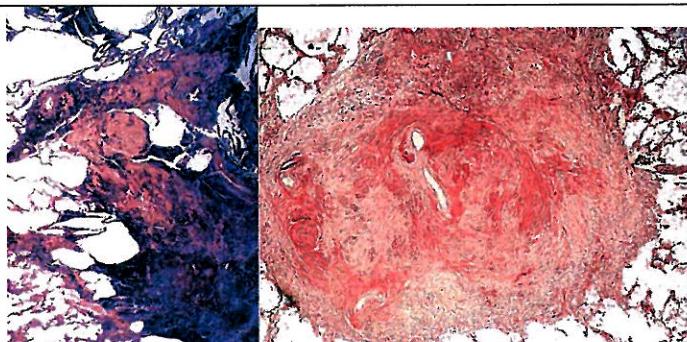
Bullous emphysema



Chronic bronchitis

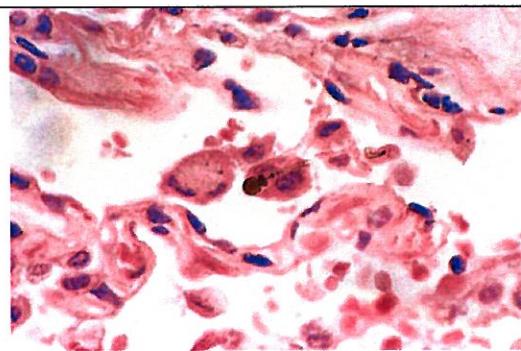


asthmatic patient



Progressive massive fibrosis in a coal worker

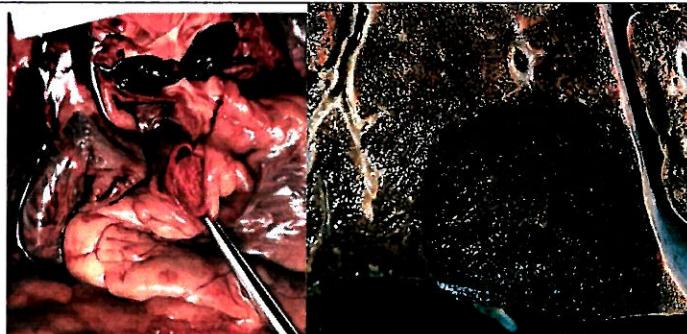
collagenous silicotic nodules.



asbestos body

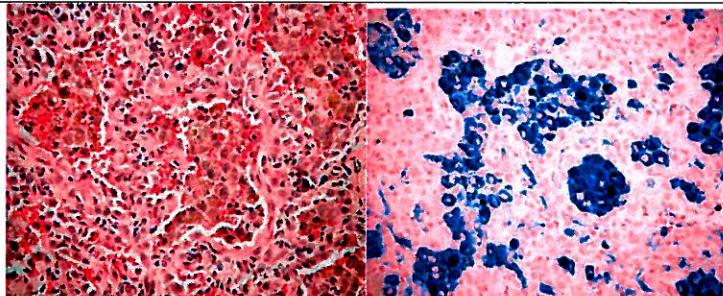


Asbestosis.



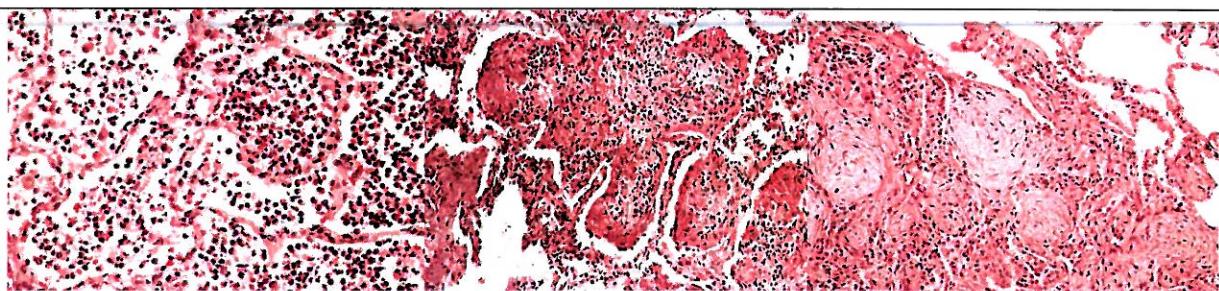
Large saddle embolus

wedge-shaped hemorrhagic pulmonary infarct

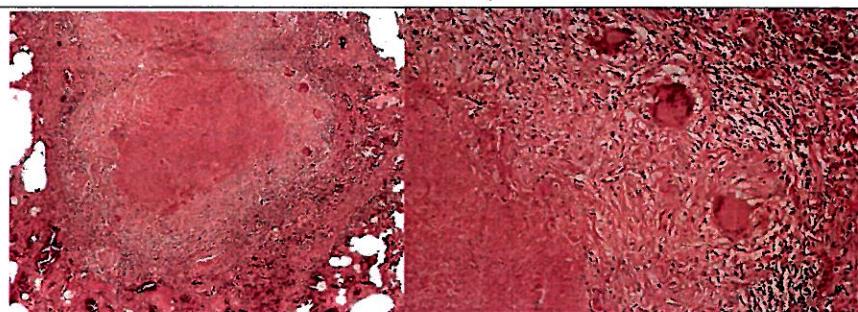


Diffuse alveolar hemorrhage syndrome

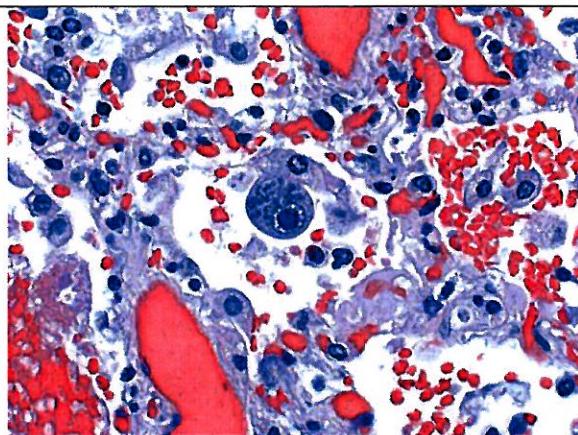
Prussian blue stain



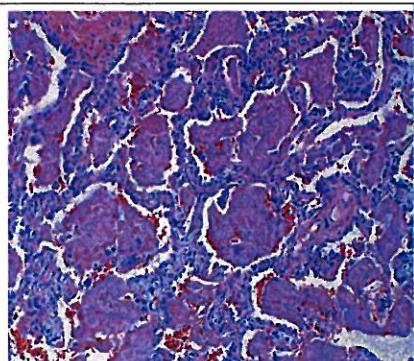
Acute pneumonia



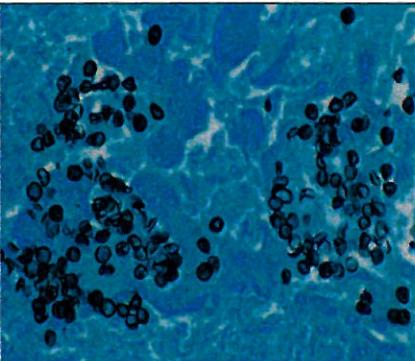
tuberculosis.



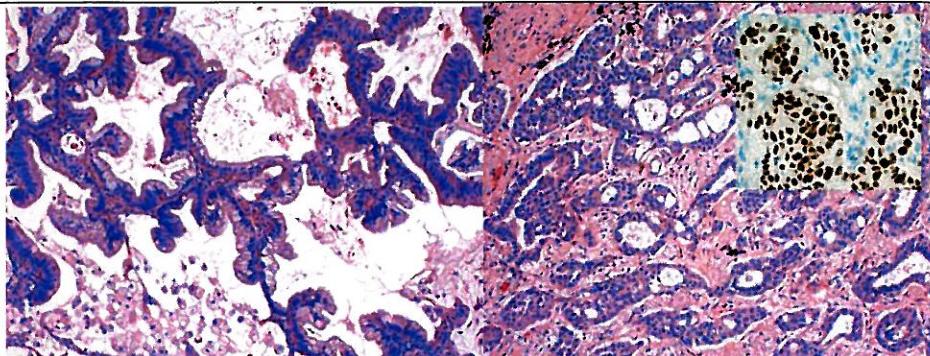
Cytomegalovirus



Pneumocystis pneumonia

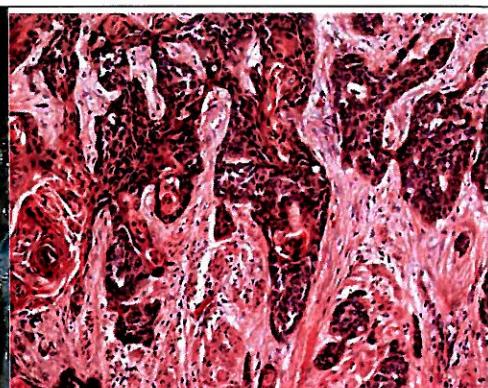


Silver stain



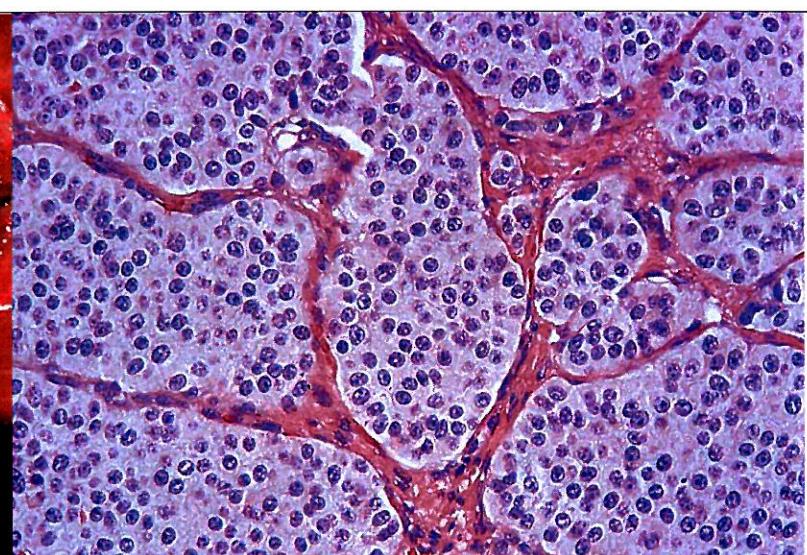
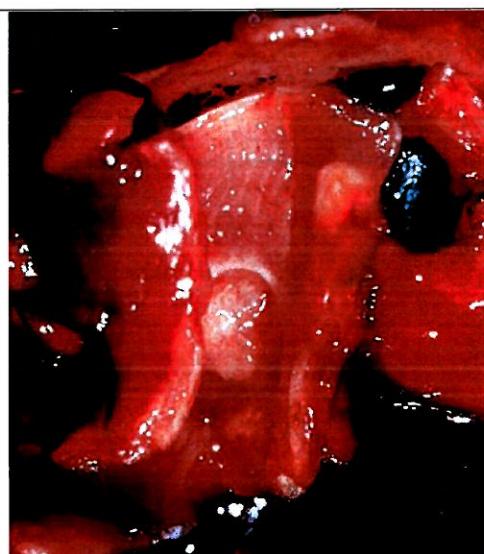
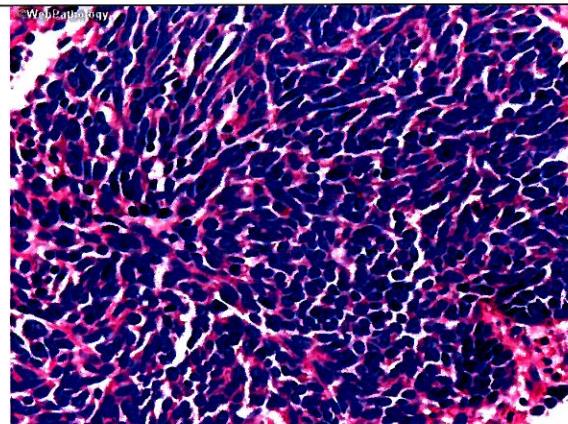
Adenocarcinoma in situ

adenocarcinoma;



Squamous cell carcinoma

**Small cell carcinoma**



**Bronchial carcinoid**